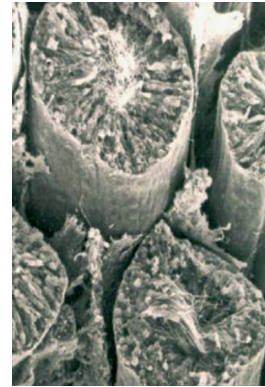


Le tractus génital masculin

Un refuge pour le VIH ?

Anna Le Tortorec, Nathalie Dejuqc-Rainsford

Alors que le sperme représente le principal vecteur de dissémination du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le monde, l'origine du virus dans ce fluide demeure très mal connue. Chez certains hommes sous traitement antirétroviral efficace depuis plusieurs mois voire plusieurs années, le VIH persiste dans le sperme. Il est donc essentiel de déterminer la nature des sources de virus à ce niveau pour améliorer l'efficacité des thérapies actuelles. Nos travaux ont permis de mettre en évidence la répllication du VIH dans les organes participant à l'élaboration du sperme, confortant les analyses phylogénétiques qui indiquent que les particules virales et les cellules infectées présentes dans le sperme sont en partie produites localement. Cette production de virus au sein du tractus génital masculin pose de nombreuses questions : l'infection du testicule et/ou des glandes annexes est-elle impliquée dans la persistance du VIH dans le sperme ? Quelle est la nature des interactions entre le VIH et les spermatozoïdes/cellules germinales testiculaires ? Des résultats récents indiquent que le sperme d'hommes séro-négatifs modifie l'infektivité du VIH : le liquide séminal des hommes séropositifs a-t-il un rôle inhibiteur ou facilitateur de la transmission sexuelle du VIH ? <



Inserm U625, Rennes ;
 Université de Rennes I,
 Groupe d'étude
 de la reproduction chez l'homme
 et les mammifères, IFR 140,
 Campus de Beaulieu,
 35042 Rennes, France.
nathalie.dejuqc-rainsford@inserm.fr

VIH dans le monde sont des femmes à l'heure actuelle) ou de l'homme à l'homme que de la femme à l'homme. Paradoxalement, l'origine des particules virales libres et des cellules infectées présentes dans le sperme demeure très mal connue. Le sperme est constitué de cellules (parmi lesquelles les spermatozoïdes, les leucocytes, les cellules germinales immatures) et de sécrétions (le liquide séminal) provenant des testicules, des épiddymes, de la prostate, des vésicules séminales et des glandes bulbo-urétrales. L'infection de ces organes par le VIH a fait l'objet de peu d'études en raison de la difficulté d'accès aux organes reproducteurs d'hommes séropositifs pour le VIH. De ce fait, plusieurs questions essentielles restent posées (Figure 1) :

- Quelle est la nature des sources productrices de virus dans le tractus ? Il est établi que les souches virales spermatiques ne proviennent pas uniquement du compartiment sanguin. Un ou plusieurs organes de l'appareil reproducteur sont-ils responsables de la charge virale spermatique ?
- Quel est l'impact des protéines/peptides du sperme infecté sur la transmission sexuelle ?
- Le tractus génital constitue-t-il un réservoir viral résistant aux traitements antirétroviraux (ou ART pour *antiretroviral therapy*) ? De nombreuses études ont montré que les thérapies anti-VIH ne permettent pas toujours d'éliminer la contamination du sperme par le VIH, même lorsque la virémie est indétectable.
- Quelle est la cause des altérations du sperme observées chez des hommes porteurs du VIH et asymptomatiques ?

Peu après l'apparition des premiers cas de Sida en 1981 et avant même la découverte de son agent étiologique le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), il a été postulé que la cause du Sida était un agent pathogène transmis par voie sexuelle et sanguine. Presque trente ans plus tard, le VIH s'est disséminé à l'ensemble de la planète et a infecté plus de 65 millions de personnes. Plus de 80 % des infections se font par voie sexuelle. Le sperme représente le principal vecteur de dissémination du VIH, la transmission étant plus efficace de l'homme à la femme (environ 50 % des personnes infectées par le

Tractus génital masculin (TGM) et VIH

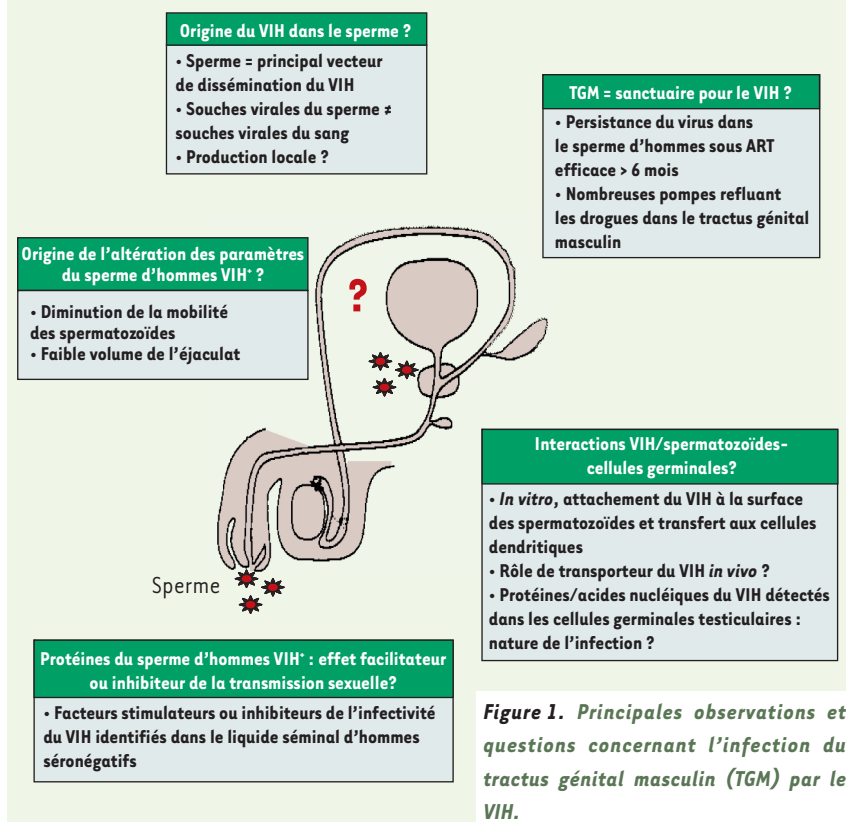


Figure 1. Principales observations et questions concernant l'infection du tractus génital masculin (TGM) par le VIH.

- Quelle est la nature des interactions entre le VIH et les spermatozoïdes et leurs cellules progénitrices, les cellules germinales testiculaires ?

Afin de répondre à ces questions et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à diminuer l'infection par le VIH de la sphère génitale, notre équipe étudie la nature des organes et cellules de l'appareil reproducteur masculin infectés par le VIH et leur réponse aux traitements antirétroviraux. L'objectif de cette revue est de synthétiser l'état des connaissances actuelles et présenter nos résultats les plus récents sur l'infection du tractus génital masculin par le VIH.

Quelle origine pour le VIH présent dans le sperme ?

Le VIH est présent dans le sperme sous forme de particules virales libres ou dans des leucocytes infectés, et est excrété selon les individus de façon continue ou intermittente [1]. On a longtemps pensé que cette contamination provenait d'une diffusion passive de virus et de cellules infectées à partir du sang. Or, plusieurs études ont maintenant établi qu'une partie des souches de VIH présentes dans le sperme sont génétiquement et phénotypiquement différentes des souches sanguines [2]. Cette compartimentation suggère une production locale de virus au niveau du tractus génital masculin soumise à une pression de sélection différente de celle du compartiment sanguin. De façon intéressante, il a été suggéré que les souches issues d'une production

au sein du tractus génital seraient relarguées de façon intermittente dans le sperme, alors qu'une excrétion continue serait le reflet d'une diffusion de virus à partir du compartiment sanguin [3]. Les analyses phylogénétiques ont également révélé que les particules virales libres présentes dans le sperme ne proviennent pas exclusivement des leucocytes infectés retrouvés dans ce fluide [3, 4]. La discordance fréquente entre la quantité de leucocytes infectés dans le sperme et la charge virale séminale corrobore ces résultats (pour revue, voir [5]). Les particules virales libres et les leucocytes infectés du sperme auraient une origine locale distincte au sein du tractus génital, suggérant une infection productive par le VIH de plusieurs des organes participant à l'élaboration du sperme.

Facteurs du sperme modulant l'inféctivité du VIH

Des études récentes suggèrent le rôle modulateur de facteurs solubles du sperme dans la transmission sexuelle du VIH. Cet aspect est particulièrement

important à explorer car l'échec, dans les essais cliniques, des microbicides dans la prévention de l'infection pourrait être lié à un effet stimulateur du sperme sur l'infection, un paramètre qui n'intervient pas lors des essais d'efficacité des microbicides *in vitro*, généralement effectués sans addition de sperme. Ainsi, le liquide séminal d'hommes sains augmente l'inféctivité du VIH *in vitro* [6] ainsi que la fixation du virus aux cellules épithéliales de la muqueuse vaginale dans des cultures *ex vivo* [7]. Un facteur nommé SEVI (pour *semen-derived enhancer of virus infectivity*) a été récemment identifié dans le sperme [6]. SEVI résulte du fractionnement naturel d'une enzyme prostatique abondante dans le sperme puis de son agrégation en fibrilles amyloïdes. Ces fibrilles se fixent aux virions et augmentent leur attachement aux cellules cibles, ce qui stimule fortement l'inféctivité des particules virales libres. Un inhibiteur de cet effet agrégant a récemment été identifié et ouvre de nouvelles perspectives dans le développement des microbicides [8]. Le liquide séminal pourrait également jouer un rôle facilitateur de l'infection en stimulant le recrutement et l'activation de cellules cibles au niveau du vagin et du col de l'utérus et en neutralisant le pH vaginal acide qui inactive le

virus. Inversement, le liquide séminal inhibe la transmission du VIH aux lymphocytes T par les cellules dendritiques [9] et contient des peptides cationiques inhibiteurs de l'infection des lymphocytes T [10]. Il est important de noter ici que ces expériences ont été réalisées à partir de spermés d'hommes séronégatifs et que l'infection par le VIH est susceptible de modifier la composition du sperme en facteurs stimulateurs/inhibiteurs.

Le tractus génital masculin : un réservoir pour le VIH ?

Les traitements antirétroviraux actuels visent à contrôler de façon durable la charge virale dans l'organisme et à préserver ou restaurer l'immunité. Ils ont permis d'améliorer considérablement l'espérance et la qualité de vie des personnes y ayant accès. Cependant, l'existence de sanctuaires viraux empêche l'éradication du virus dans l'organisme [11-13]. Un sanctuaire viral est un site cellulaire ou anatomique réfractaire à l'action d'une ou plusieurs drogues antivirales et au sein duquel le virus persiste de façon silencieuse (infection latente) ou continue à se répliquer à bas bruit (infection chronique cryptique) en dépit du traitement. Les principaux sanctuaires cellulaires du VIH sont les lymphocytes T CD4 quiescents ayant intégré le génome viral, et les monocytes-macrophages [14]. Plusieurs organes lymphoïdes et non lymphoïdes représentent des sanctuaires anatomiques pour le virus. Ces sanctuaires sont appelés des réservoirs viraux lorsqu'ils réalimentent l'organisme en virus. Ils sont responsables de la reprise intense de la réplication du virus quelques jours après l'arrêt du traitement. Plusieurs études indiquent que le tractus génital masculin pourrait constituer un réservoir pour le VIH. Chez la majorité des patients,

un traitement antirétroviral efficace - c'est-à-dire conduisant à une charge virale sanguine dite indétectable, soit inférieure à 50 copies/ml - permet de réduire la charge virale dans le sperme à un niveau dit indétectable (généralement inférieur à 200 copies/ml de sperme) [15]. Cependant, un nombre croissant d'études a mis en évidence la persistance du VIH (sous forme d'ARN viral et de cellules infectées) dans le sperme d'environ 5 à 10 % des patients sous ART efficace depuis au moins 6 mois, voire depuis plusieurs années [16, 17] (références antérieures dans [2]) (Tableau I). Les causes de cette persistance sont, à l'heure actuelle, inconnues. La présence de virus dans le sperme des hommes sous ART est intermittente et a été observée en l'absence d'infections sexuellement transmissibles (IST) dont on sait qu'elles favorisent l'excrétion du VIH. Elle survient en dépit de bonnes concentrations des médicaments dans le sperme [16, 17]. Toutefois, des concentrations efficaces de drogues antirétrovirales dans le liquide séminal ne préjugent pas de la concentration atteinte dans les organes producteurs de virus dans le sperme. La charge virale résiduelle est généralement faible mais peut être élevée chez un petit nombre de patients [2, 16, 17]. La persistance du VIH dans le sperme en dépit du traitement pose le problème du risque résiduel de transmission. S'il est établi que la probabilité de transmission diminue avec la charge virale sanguine [18] et que les traitements antirétroviraux diminuent fortement la transmission sexuelle du VIH [19], la

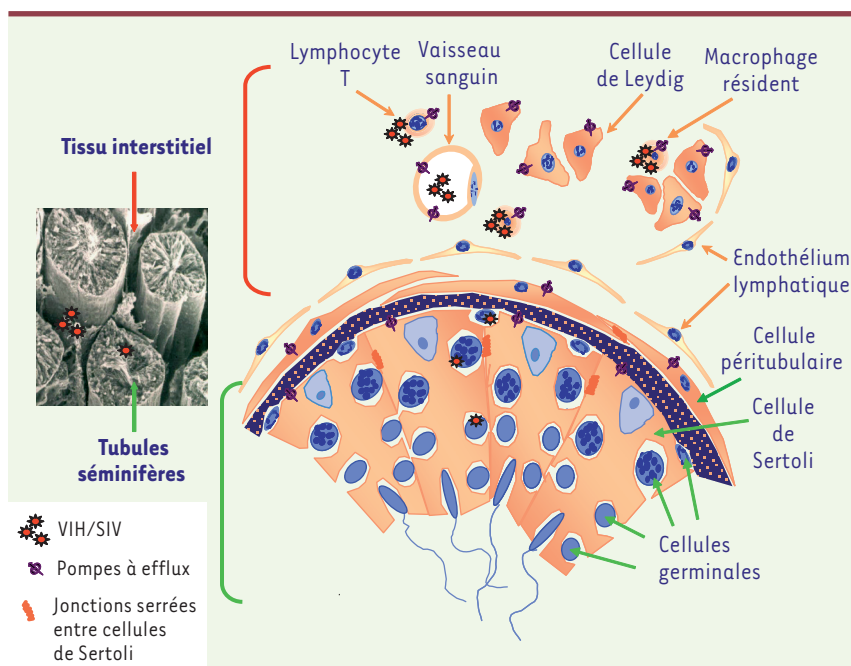
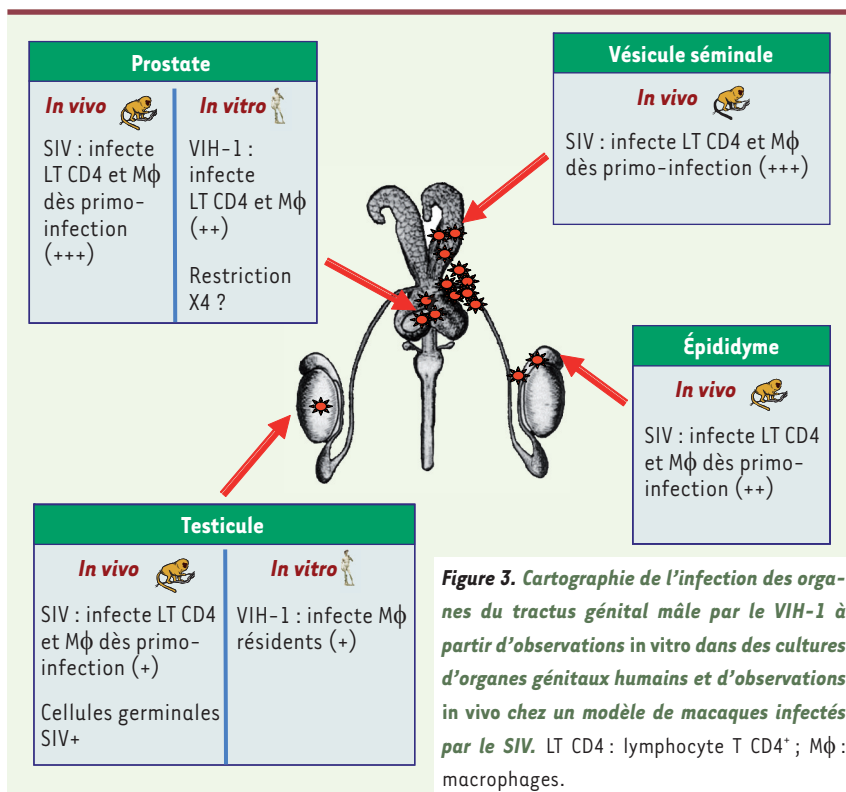


Figure 2. Coupe transversale en microscopie électronique et schéma d'une coupe histologique de testicule. La coupe transversale permet de visualiser les 2 principaux compartiments testiculaires : (1) le tissu interstitiel, où résident les cellules de Leydig productrices de testostérone, des macrophages résidents, des lymphocytes T et des fibroblastes. C'est dans ce compartiment qu'affluent les vaisseaux sanguins et lymphatiques ; (2) les tubules séminifères, où sont produits les spermatozoïdes, comprennent les cellules nourricières de Sertoli et les cellules germinales à différents stades de développement. En raison de l'expression de pompes à efflux à la surface de nombreuses catégories de cellules testiculaires, le testicule représente un sanctuaire pharmacologique où certains inhibiteurs de la réplication du VIH ont une pénétration réduite. Les principales cibles du VIH/SIV dans

le testicule sont les lymphocytes T et les macrophages présents dans le tissu interstitiel. La présence de protéines et d'acides nucléiques du VIH a également été détectée au niveau de cellules germinales isolées.

	Nombre de patients positifs pour le VIH dans le sperme/ nombre de patients CVP⁻	Durée du traitement	Nature du traitement	Autre IST	Références
Détection ADN viral	1/8	4 ans	2 INTI/IP		[37]
	2/14	6 mois	2 INTI/IDV	ND	[38]
	4/7*	> 5 mois	AZT/3TC/IDV D4T/3TC/NFV AZT/3TC/ RTV/SQV DdI/ D4T /IDV	ND	[39]
Détection ARN viral	2/114	2 mois	DdI/HU AZT/DDC/ SQV	-	[40]
	3/28	24 mois	AZT/3TC/IDV	ND	[41]
	3/28	> 6 mois	2 INTI/ NFV (2) 2 INTI/ LPV/RTV	ND	[42]
	3/28	> 6 mois	2 INTI/ NFV (2) 2 INTI/ LPV/RTV	ND	[43]
	10/281**	Non précisée	ND	ND	[44]
	2/15	> 3 mois	ATV/ RTV	-	[45]
	7/145*	> 6 mois	TDF/FTC/ATV AZT/3TC/IDV/ TRV (2) AZT/3TC/ RTV/LPV FTC/ATV/ RTV TDF/FTC/ EFV 3TC/ EFV/LPV/RTV	-	[17]
	1 cas d'étude*	17 mois	AZT/3TC/FPV/ RTV puis TDF/FTC/ LPV/RTV	-	[46]
	12/25*	6 mois	2 INTI/ EFV ou NVP (7) 2 ou 3 INTI/ RTV/LPV (3) 2 ou 3 INTI/ RTV/AZT (2)	-	[16]
Détection virus	2/7*	> 5 mois	AZT/3TC/IDV AZT/3TC/ SQV/RTV	ND	[39]
	5/28	12 à 24 mois	AZT/3TC/ NFV ou IDV (2) D4T/3TC/EFV (2) DdI/HU/ABC/ APV	-	[47]
	8/8	5 ans	EFV /IDV	ND	[48]

Tableau I. Résumé des études rapportant la persistance de virus dans le sperme d'hommes sous polychimiothérapie, en dépit d'une charge virale plasmatique (CVP) indétectable. À noter, la sensibilité de détection de la charge virale dans le sperme (CVS) est inférieure à celle mesurée dans le sang (50 copies/ml), et est d'environ 200 copies/ml dans les études les plus récentes. Les drogues antivirales connues pour avoir une pénétration réduite dans le sperme sont indiquées en gras vert. *Les CVP et CVS sont indétectables pour tous les patients. **281 échantillons appariés de sang et sperme provenant de 94 patients. ND : non documenté ; INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de protéase ; AZT : zidovudine ; 3TC : lamivudine ; D4T : stavudine ; DDC : zalcitabine ; TDF : tenofovir ; FTC : emtricitabine ; ABC : abacavir ; EFV : efavirenz ; IDV : indinavir ; NFV : nelfinavir ; RTV : ritonavir ; SQV : saquinavir ; LPV : lopinavir ; ddI : didanosine ; HU : hydroxyurée ; ATV : atazanavir ; FPV : fosamprenavir ; APV : amprenavir. Les chiffres entre parenthèse (2) (3) (7) représentent le nombre de patients suivant le traitement indiqué.



quantité minimale de virus dans le sperme pouvant conduire à une transmission n'est pas connue. Les données manquent pour quantifier le risque de transmission en cas de virémie sanguine faible ou indétectable. Les études conduites à ce jour chez des patients sous traitement efficace n'ont pas assez de puissance pour mesurer le risque résiduel de transmission, car ce risque est sans doute assez faible. Un cas de transmission a été récemment documenté chez un couple homosexuel sérodifférent dont le partenaire infecté transmetteur du virus était sous ART avec une virémie sanguine indétectable depuis plusieurs années et n'avait pas d'IST [20]. Dans ce contexte, la déclaration de la Commission fédérale suisse pour les problèmes liés au Sida, qui indique que les couples sérodifférents peuvent avoir des relations non protégées sans risque lorsque le partenaire infecté a une virémie sanguine indétectable sous ART prolongé et n'a pas d'autres IST, a été très critiquée. Des modélisations montrent le danger potentiel d'une telle pratique [19, 21], et l'OMS a confirmé la nécessité de continuer les mesures de prévention chez l'ensemble des couples sérodifférents en l'absence de données suffisantes sur la transmission sexuelle du VIH par des individus sous thérapie antirétrovirale. Un essai randomisé incluant 1 750 couples sérodifférents est en cours pour évaluer l'efficacité des thérapies antirétrovirales dans la transmission sexuelle du VIH¹. De nouvelles stratégies de prévention de la transmission sont discutées à l'heure actuelle afin de contrôler l'épidémie du Sida. Ces stratégies visent : (1) à rendre les individus infectés non infectieux. Les modélisations et les études chez l'animal suggèrent un potentiel

considérable de l'application de ART *for prevention* préconisant une mise sous antirétroviraux précoce, dès le dépistage, dans le but de limiter le risque de transmission² ; (2) à protéger les individus à risque d'être infectés. Cette stratégie préconise des approches préventives telles que la circoncision [22], l'utilisation de microbicides, la vaccination ou, plus récemment, la prise d'antirétroviraux avant ou juste après l'exposition, dans le but de prévenir la contamination par le VIH. Plusieurs essais cliniques de traitements antirétroviraux préventifs (PrEP pour *pre-exposure prophylaxis*) sont en cours³.

En tout état de cause, le fait que le VIH puisse être sécrété de façon intermittente dans le sperme d'hommes infectés par le VIH sous ART de façon prolongée avec une virémie indétectable indique un risque potentiel de transmission. Cette persistance inexpliquée du VIH dans le sperme de certains individus démontre l'importance qu'il y a à déterminer la nature des sources productrices de virus dans le sperme et leur accessibilité aux drogues.

VIH et altérations du sperme

La majorité des 33 millions d'individus infectés par le VIH dans le monde est en âge de procréer. En France et dans plusieurs pays d'Europe, une prise en charge dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (AMP) est proposée aux couples dont l'homme est séropositif afin d'éviter la contamination de sa partenaire et de l'embryon par le virus. Les techniques d'AMP permettent d'utiliser des spermatozoïdes dans lesquels aucun ARN/ADN viral n'est détecté et de les isoler des composants infectés du sperme [23]. En cas de charge virale séminale positive, la qualité du sperme est essentielle (un nombre important de spermatozoïdes doit être testé) et représente un facteur limitant pour de nombreux couples. La plupart des études récentes rapportent une diminution de la mobilité des spermatozoïdes et du volume de l'éjaculat chez les hommes infectés par le VIH [24, 25]. La majorité des individus inclus dans ces études étant traités, ces altérations pourraient résulter de l'effet des traitements, cumulé ou non à l'effet

¹ www.hptn.org/research_studies/hptn052.asp.

² <http://www.who.int/hiv/topics/artforprevention/en/index.html/en/index.html>.

³ <http://www.avac.org/ht/d/sp/i/262/pid/262>.

propre de l'infection. Ainsi, une étude prospective chez les patients traités par ART a démontré un effet du traitement sur la mobilité des spermatozoïdes [26]. En revanche, le volume de l'éjaculat était faible même en l'absence de traitement. Ceci suggère qu'à la fois les traitements antirétroviraux et l'infection elle-même ont des conséquences sur la qualité du sperme. L'origine exacte de ces modifications reste à élucider.

Présence du VIH dans les organes et cellules qui produisent et/ou constituent le sperme

Spermatozoïdes et VIH

Les spermatozoïdes normaux ne sont pas infectés par le VIH (pour revue, voir [2]). Cependant, après une incubation *in vitro* avec le VIH, les spermatozoïdes isolés du sperme peuvent fixer le virus à leur surface *via* des récepteurs cellulaires alternatifs et le transmettre à des cellules cibles telles que les lymphocytes [27] ou les cellules dendritiques qui représentent des cibles privilégiées du virus dans le compartiment génital féminin [28]. Il reste à déterminer si l'adhésion du VIH aux spermatozoïdes peut survenir *in vivo* dans le sperme, ce fluide ayant la capacité d'inhiber la fixation du virus à différents récepteurs alternatifs [9].

Récemment, une étude qui demande à être confirmée ou infirmée a rapporté la présence d'ADN du VIH au niveau d'une sous-population de spermatozoïdes éjaculés ayant une morphologie anormale et un ADN fragmenté [29]. Cette fraction n'est pas utilisée en AMP et a donc été très peu étudiée. Une captation non spécifique d'acides nucléiques viraux au niveau du testicule ou de l'épididyme a déjà été décrite pour d'autres agents pathogènes et pourrait être en jeu, conduisant à la dégradation de l'ADN exogène et génomique. L'entrée du VIH dans des cellules germinales testiculaires ou des spermatozoïdes épидидymaires *via* des récepteurs alternatifs pourrait également être impliquée.

En résumé, une exploration plus approfondie est nécessaire pour statuer sur la possibilité que les spermatozoïdes portent des particules de VIH à leur surface *in vivo* et que des spermatozoïdes anormaux soient porteurs d'ADN viral.

Organes du tractus génital masculin et VIH

Les transporteurs membranaires (appelés pompes d'efflux) de la famille des P-gp sont fortement exprimés dans le testicule et y limitent l'accès des ART. En cas d'infection, le testicule pourrait donc constituer un réservoir viral anatomique résistant aux ART et s'ajouter à la liste des organes au sein desquels une réplication persistante a été détectée [11, 12]. Avant nos travaux, peu d'études

avaient été effectuées sur l'infection du tractus génital masculin en raison de la difficulté d'accès aux organes génitaux d'hommes VIH*. Afin de pallier ce problème, notre équipe a développé une culture organotypique de tissu testiculaire [30] qui a permis de montrer que le testicule humain est infecté par le VIH-1 *in vitro* [31]. *In vivo*, l'infection de cet organe a été mise en évidence dans un modèle animal qui mime l'infection chez l'homme - les macaques cynomolgus infectés par le SIV (virus de l'immunodéficience simienne). Le SIV infecte le testicule dès la primo-infection et persiste au stade chronique [32]. Les principales cellules infectées sont des lymphocytes T et des macrophages présents dans le tissu interstitiel. La présence de protéines et d'ARN du SIV a également été détectée au niveau de cellules germinales testiculaires de macaques, confirmant des observations jusqu'alors controversées [33, 34] (Figure 2). La nature exacte des interactions entre le VIH/SIV et les cellules germinales testiculaires ainsi que la capacité du testicule à abriter le virus en dépit des traitements antirétroviraux *in vivo* sont en cours d'étude dans notre laboratoire.

Le modèle macaque a également permis de révéler l'infection par le SIV de l'épididyme, de la prostate et de la vésicule séminale. Comme dans le cas du testicule, l'infection de ces organes survient de façon précoce, pendant la primo-infection, et elle est retrouvée pendant la phase chronique asymptomatique [32] (Figure 3). Dans l'ensemble des organes, les cellules infectées sont majoritairement des lymphocytes T isolés, et dans une moindre mesure des macrophages, localisés principalement dans le stroma des organes, mais aussi insérés vers la lumière entre les cellules épithéliales. Il est probable que la présence de cellules infectées dans l'épithélium sécrétoire induise le relargage de particules virales et de cellules infectées dans le liquide séminal lors de l'éjaculation. Les particules virales produites par les leucocytes du stroma pourraient quant à elles être séquestrées par les cellules épithéliales avant d'être relarguées dans le liquide séminal.

Les niveaux d'infection de la prostate et de la vésicule séminale de macaques sont systématiquement supérieurs à ceux de l'épididyme et du testicule [32]. Les sécrétions de ces deux organes représentant 90 % du liquide séminal, la prostate et la vésicule séminale pourraient constituer la principale source de virus dans le sperme. Chez les hommes VIH*, le massage prostatique augmente significativement la quantité de virus dans le sperme [35]. En revanche, la vasectomie a peu d'effet sur la charge virale séminale, indiquant que le testicule et l'épididyme sont quantitativement de moindres contributeurs de virus dans le sperme. Comme pour le testicule, nous avons confirmé chez l'homme l'infection de la prostate dans un système de culture organotypique [36] (Figure 3). De façon intéressante, la prostate humaine en culture apparaît préférentiellement infectée par des souches de VIH utilisant le corécepteur CCR5, par comparaison avec les souches utilisant CXCR4, qui sont rarement transmises sexuellement.

Conclusion

La connaissance des organes et cellules cibles du VIH au niveau du tractus génital masculin est indispensable à l'élaboration d'approches thérapeutiques ciblées visant à diminuer l'infection au niveau du



sperme et des organes reproducteurs. Sur la base de la littérature et de nos travaux récents, il apparaît clairement que l'ensemble des organes qui constituent le tractus génital masculin (testicule, épидидyme, prostate et vésicule séminale) sont infectés par le VIH et fortement susceptibles de contribuer à la charge virale séminale, et ceci dès le début de l'infection. Il est maintenant essentiel de déterminer si l'un ou plusieurs de ces organes constituent un réservoir viral impliqué dans la persistance du virus dans le sperme d'hommes sous thérapie antirétrovirale. La nature des interactions entre les cellules germinales testiculaires, les spermatozoïdes et le VIH, ainsi que le rôle des spermatozoïdes dans la transmission du virus, nécessitent également d'être approfondis. ♦

SUMMARY

Infection of semen-producing organs by HIV and role in virus dissemination

Despite semen being the main vector of human immunodeficiency virus (HIV) dissemination worldwide, the origin of the virus in this bodily fluid remains unknown. Of particular significance is the persistence of virus release in the semen of a subset of HIV-infected men under antiretroviral therapy, who otherwise show an undetectable blood viral load. It is therefore considered critical to identify the sources of virus shedding in semen for the more efficient control of HIV transmission. Our recent findings indicate HIV infection of several semen-producing organs, including the testis (which represents a pharmacological sanctuary for several antiretroviral drugs). This reinforces phylogenetic observations suggesting that the free viral particles and infected cells contaminating semen are produced within the male genital tract. The fact that HIV replicates within the male genital organs raises several questions: Is one or several of the male genital tract organs responsible for the persistence of HIV in semen despite efficient antiviral therapies? What is the nature of HIV interactions with spermatozoa and testicular germ cells? Recent results established that semen from HIV negative men modifies HIV infectivity: does the seminal fluid from HIV+ men enhance or inhibit the efficiency of HIV sexual transmission? ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

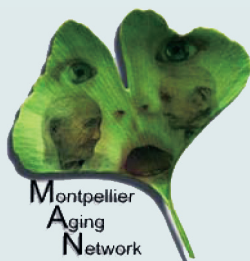
RÉFÉRENCES

- Gupta P, Leroux C, Patterson BK, et al. Human immunodeficiency virus type 1 shedding pattern in semen correlates with the compartmentalization of viral quasi species between blood and semen. *J Infect Dis* 2000; 182: 79-87.
- Le Tortorec A, Dejuçq-Rainsford N. HIV infection of the male genital tract - consequences for sexual transmission and reproduction. *Int J Androl* 2009; 32: 1-12.
- Paranjpe S, Craigo J, Patterson B, et al. Subcompartmentalization of HIV-1 quasispecies between seminal cells and seminal plasma indicates their origin in distinct genital tissues. *AIDS Res Hum Retrovir* 2002; 18: 1271-80.
- Ghosh J, Viard JP, Katlama C, et al. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS* 2004; 18: 447-57.
- Dejuçq N, Jegou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65: 208-31.
- Munch J, Rucker E, Standker L, et al. Semen-derived amyloid fibrils drastically enhance HIV infection. *Cell* 2007; 131: 1059-71.
- Maher D, Wu X, Schacker T, et al. HIV binding, penetration, and primary infection in human cervicovaginal tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11504-9.
- Roan NR, Sowinski S, Munch J, et al. Aminoquinoline surfen inhibits the action of SEVI (semen-derived enhancer of viral infection). *J Biol Chem* 2010; 285: 1861-9.
- Sabatte J, Ceballos A, Raiden S, et al. Human seminal plasma abrogates the capture and transmission of human immunodeficiency virus type 1 to CD4+ T cells mediated by DC-SIGN. *J Virol* 2007; 81: 13723-34.
- Martellini JA, Cole AL, Venkataraman N, et al. Cationic polypeptides contribute to the anti-HIV-1 activity of human seminal plasma. *FASEB J* 2009; 23: 3609-18.
- Cherrier T, Le Douce V, Redel L, et al. Un virus tapi dans l'ombre : les bases moléculaires de la latence du VIH-1. Partie I : la réactivation de la latence du VIH-1 et ses implications thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2010; 26: 291-5.
- Schwartz C, Le Douce V, Cherrier T, et al. Un virus tapi dans l'ombre : les bases moléculaires de la latence du VIH-1. Partie I : la physiologie de la latence du VIH-1. *Med Sci (Paris)* 2010; 26: 159-63.
- Estaquier J, Hurtrel B. Sanctuaire du virus de l'immunodéficience humaine et mécanismes d'échappement. *Med Sci (Paris)* 2008; 24: 1055-60.
- Cherrier T, Le Douce V, Redel L, et al. Un virus tapi dans l'ombre : les bases moléculaires de la latence du VIH-1. Partie II : la réactivation de la latence du VIH-1 et ses implications thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2010; 26: 291-6.
- Leruez-Ville M, Dulioust E, Costabliola D, et al. Decrease in HIV-1 seminal shedding in men receiving highly active antiretroviral therapy: an 18 month longitudinal study (ANRS EP012). *AIDS* 2002; 16: 486-8.
- Sheth PM, Kovacs C, Kemal KS, et al. Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23: 2050-4.
- Marcelin AG, Tubiana R, Lambert-Niclot S, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. *AIDS* 2008; 22: 1677-9.
- Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai project study group. *N Engl J Med* 2000; 342: 921-9.
- Attia S, Egger M, Muller M, et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; 23: 1397-404.
- Sturmer M, Doerr HW, Berger A, Gute P. Is transmission of HIV-1 in non-viraemic serodiscordant couples possible? *Antivir Ther* 2008; 13: 729-32.
- Wilson DP, Law MG, Grulich AE, et al. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet* 2008; 372: 314-20.
- Legeai C, Auvert B. La circoncision : un espoir de réduction de l'infection à VIH en Afrique australe. *Med Sci (Paris)* 2008; 24: 499-504.
- Bujan L, Hollander L, Coudert M, et al. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREATHÉ network. *AIDS* 2007; 21: 1909-14.
- Dulioust E, Du AL, Costagliola D, et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod* 2002; 17: 2112-8.
- Bujan L, Sergerie M, Moïnard N, et al. Decreased semen volume and spermatozoa motility in HIV-1 infected patients under antiretroviral treatment. *J Androl* 2007; 28: 444-52.
- van Leeuwen E, Wit FW, Repping S, et al. Effects of antiretroviral therapy on semen quality. *AIDS* 2008; 22: 637-42.
- Dussaix E, Guetard D, Dauguet C, et al. Spermatozoa as potential carriers of HIV. *Res Virol* 1993; 144: 487-95.
- Ceballos A, Remes Lenicov F, Sabatte J, et al. Spermatozoa capture HIV-1 through heparan sulfate and efficiently transmit the virus to dendritic cells. *J Exp Med* 2009; 206: 2717-33.
- Muciaccia B, Corallini S, Vicini E, et al. HIV-1 viral DNA is present in ejaculated abnormal spermatozoa of seropositive subjects. *Hum Reprod* 2007; 22: 2868-78.
- Roulet V, Denis H, Staub C, et al. Human testis in organotypic culture: application for basic or clinical research. *Hum Reprod* 2006; 21: 1564-75.
- Roulet V, Satie AP, Ruffault A, et al. Susceptibility of human testis to human immunodeficiency virus-1 infection *in situ* and *in vitro*. *Am J Pathol* 2006; 169: 2094-103.
- Le Tortorec A, Le Grand R, Denis H, et al. Infection of semen-producing organs by SIV during the acute and chronic stages of the disease. *PLoS One* 2008; 3: e1792.
- Shehu-Xhilaga M, Kent S, Batten J, et al. The testis and epididymis are productively infected by SIV and SHIV in juvenile macaques during the post-acute stage of infection. *Retrovirology* 2007; 4: 7.

34. Muciaccia B, Filippini A, Ziparo E, *et al.* Testicular germ cells of HIV-seropositive asymptomatic men are infected by the virus. *J Reprod Immunol* 1998 ; 41 : 81-93.
35. Smith DM, Kingery JD, Wong JK, *et al.* The prostate as a reservoir for HIV-1. *AIDS* 2004 ; 18 : 1600-2.
36. Le Tortorec A, Satié AP, Denis H, *et al.* Human prostate supports more efficient replication of HIV-1 R5 than X4 strains *ex vivo*. *Retrovirology* 2008 ; 5 : 119.
37. Kiessling AA, Fitzgerald LM, Zhang D, *et al.* Human immunodeficiency virus in semen arises from a genetically distinct virus reservoir. *AIDS Res Hum Retrovir* 1998 ; 14 : S33-41.
38. Mayer KH, Boswell S, Goldstein R, *et al.* Persistence of human immunodeficiency virus in semen after adding indinavir to combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 1252-9.
39. Zhang H, Dornadula G, Beumont M, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1803-9.
40. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, *et al.* Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV cohort study. *Aids* 2000 ; 14 : 117-21.
41. Gunthard HF, Havlir DV, Fiscus S, *et al.* Residual human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and DNA in lymph nodes and HIV RNA in genital secretions and in cerebrospinal fluid after suppression of viremia for 2 years. *J Infect Dis* 2001 ; 183 : 1318-27.
42. Lafeuillade A, Solas C, Halfon P, *et al.* Differences in the detection of three HIV-1 protease inhibitors in non-blood compartments: clinical correlations. *HIV Clin Trials* 2002 ; 3 : 27-35.
43. Solas C, Lafeuillade A, Halfon P, *et al.* Discrepancies between protease inhibitor concentrations and viral load in reservoirs and sanctuary sites in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 238-43.
44. Bujan L, Daudin M, Matsuda T, *et al.* Factors of intermittent HIV-1 excretion in semen and efficiency of sperm processing in obtaining spermatozoa without HIV-1 genomes. *Aids* 2004 ; 18 : 757-66.
45. Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, *et al.* The role of compartment penetration in PI-monotherapy: the atazanavir-ritonavir monomaintenance (ATARITMO) trial. *Aids* 2007 ; 21 : 1309-15.
46. Pasquier CJ, Moinard N, Saune K, *et al.* Persistent differences in the antiviral effects of highly active antiretroviral therapy in the blood and male genital tract. *Aids* 2008 ; 22 : 1894-6.
47. Nunnari G, Otero M, Dornadula G, *et al.* Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without on-going cellular infections. *Aids* 2002 ; 16 : 39-45.
48. Craig JK, Patterson BK, Paranjpe S, *et al.* Persistent HIV type 1 infection in semen and blood compartments in patients after long-term potent antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retrovir* 2004 ; 20 : 1196-209.

TIRÉS À PART

N. Dejuq-Rainsford



Montpellier Aging Network - M.A.N

Une structure transversale de réflexion, d'études et d'actions sur le vieillissement en France

Le besoin de compréhension des mécanismes démographiques, sociétaux et biologiques du vieillissement a conduit des scientifiques et cliniciens de Montpellier à structurer une dynamique de rencontres, de séminaires et de manifestations, et à éditer un site internet intégré regroupant l'animation du réseau (www.inmfrance.com/M.A.N).

M.A.N inclut des acteurs académiques (Université Montpellier 1, Université Montpellier 2, Université Montpellier 3, CHU-Montpellier, Inserm, CNRS, EPHE) et industriels (Sanofi-Aventis et Pierre-Fabre) concernés par des problématiques fondamentales ou appliquées du vieillissement et de la sénescence.

L'objectif du M.A.N est de regrouper un continuum d'expertises allant de l'étude des mécanismes moléculaires de la sénescence à l'anthropologie du vieillissement. Il implique de nombreuses facettes du vieillissement grâce à des modèles expérimentaux variés et complémentaires, comme l'agrégation moléculaire, les cellules de mammifères en culture, les organismes invertébrés (nématode, drosophile, etc.), les rongeurs (rat, souris), un modèle primate original, le microcèbe (*Microcebus murinus*) et bien entendu des études du vieillissement chez l'homme, par des analyses épidémiologiques sur des cohortes de populations.

Le réseau M.A.N est également engagé dans la création d'un nouveau Master intitulé « Pharmaco-génomique du vieillissement et nanotechnologies pour la santé » (Université Montpellier 1 et 2, contact : simon.galas@univ-montp1.fr). Ce diplôme contribuera à étoffer les expertises nécessaires afin d'accélérer le développement de nouveaux outils moléculaires, d'études et de diagnostic de la sénescence et du vieillissement avec des perspectives de transfert rapide en santé humaine tant pour la prévention que pour la thérapeutique.

La convergence des expertises du groupe M.A.N permet d'identifier les besoins émergents de recherche sur les pathologies associées au vieillissement, similaires à ceux définis par la nouvelle Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (www.aviesan.fr). Enfin, le réseau M.A.N est impliqué dans le nouvel Institut transdisciplinaire d'études du vieillissement (ITEV) créé par l'École pratique des hautes études (EPHE) à Montpellier (contact : jean-michel.verdier@ephe.sorbonne.fr).

Pour contacter le M.A.N : Montpellier Aging Network, Inserm U844/U583, Bat. INM, BP74103, 80, avenue A. Fliche, 34091 Montpellier cedex 05, France. Email : jean-marc.brondello@inserm.fr