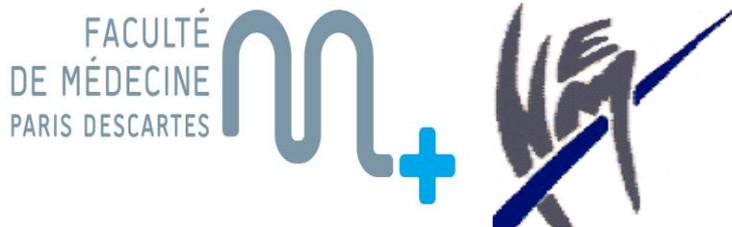


# Le VIH dans le compartiment génital masculin

**Jade GHOSN**



**Université Paris Descartes  
EA 7327  
Laboratoire de Virologie  
CHU Necker - Paris**



**UF Thérapeutique en  
Immuno-Infectiologie  
CHU Hôtel – Dieu  
Paris**

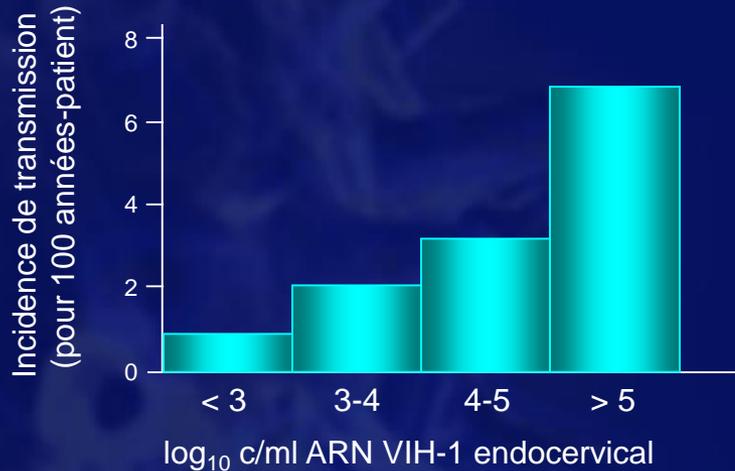
- Charge virale dans les fluides sexuels et transmission du VIH
- Charge virale dans le plasma sanguin et dans les fluides sexuels en l'absence de traitement antirétroviral
- Impact du traitement antirétroviral sur la charge virale dans les fluides sexuels
- Impact du traitement antirétroviral sur la transmission sexuelle du VIH

# Charge virale dans les fluides sexuels et transmission du VIH

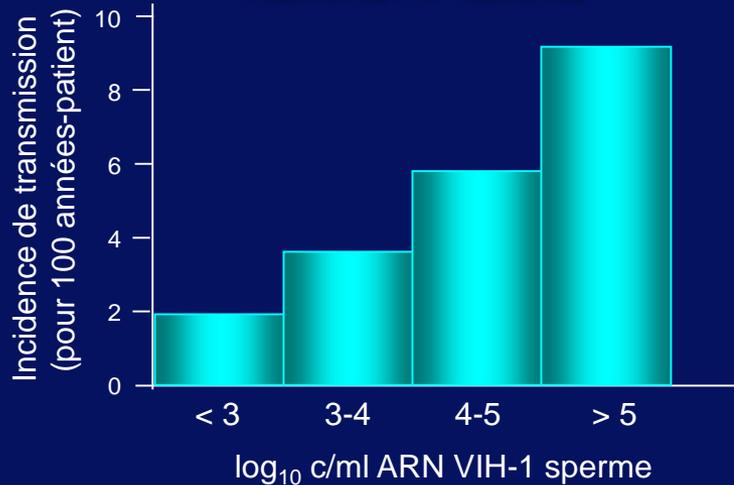


# Transmission hétérosexuelle du VIH-1 : risque selon le taux d'ARN VIH-1 génital

Concentration ARN VIH-1 cervical  
et incidence de transmission du VIH-1  
femme ⇒ homme



Concentration ARN VIH-1 sperme  
et incidence de transmission du VIH-1  
homme ⇒ femme



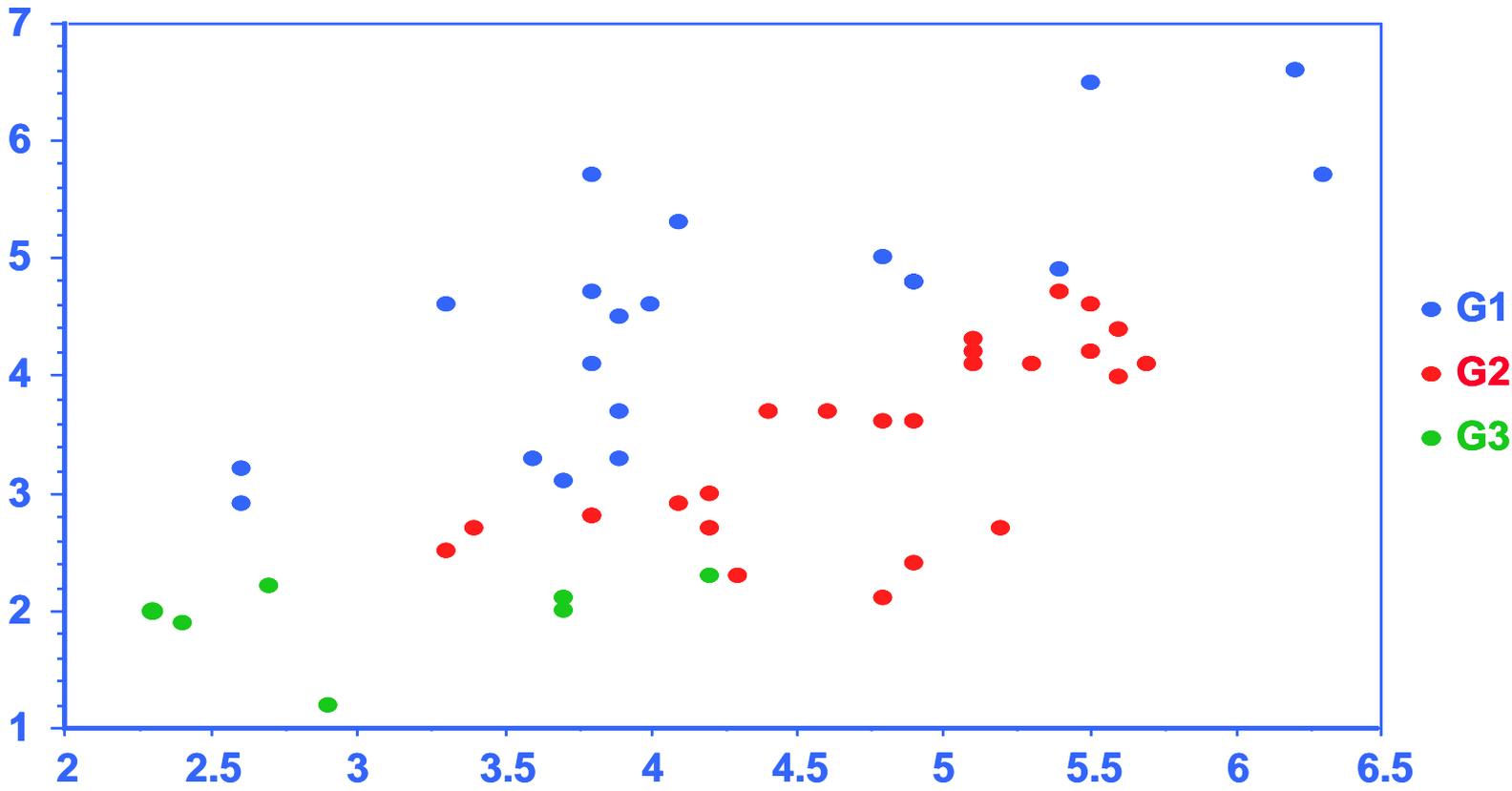
Chaque augmentation de 1 log<sub>10</sub> c/ml de la CV VIH-1 génitale augmente de 1,85 (sperme) ou 2,03 (frottis cervical) le risque de transmission du VIH-1

**Charge virale dans le plasma sanguin et dans les fluides sexuels en l'absence de traitement antirétroviral**

**Compartimentalisation du VIH**

# Dynamique de réplication autonome dans le compartiment génital masculin

liquide séminal ARN-VIH



[test de Spearman :  $r^2 = 0.56$   $p < 0.0001$ ]

plasma sanguin ARN-VIH

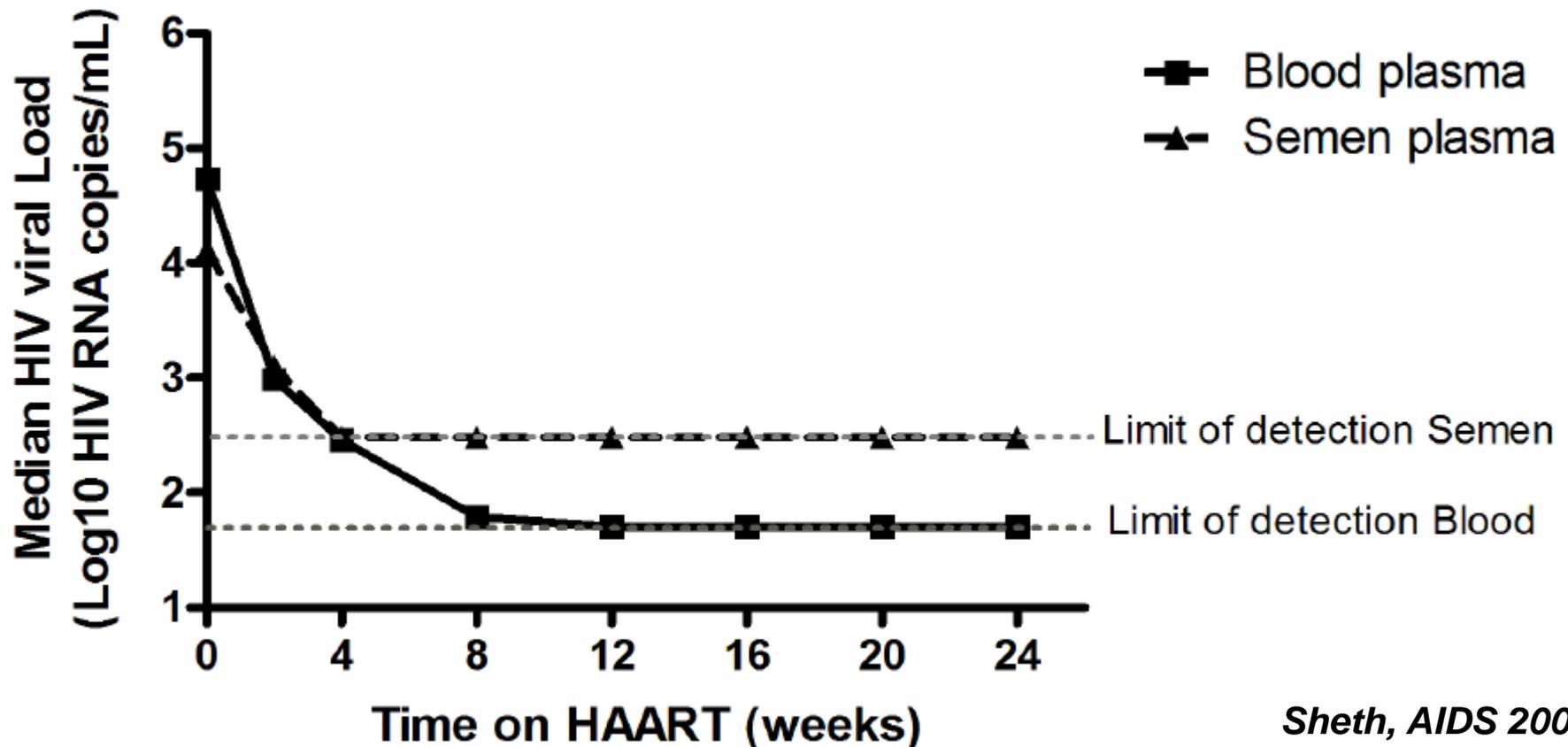
# Impact du traitement antirétroviral sur la charge virale dans les fluides sexuels

*Initiation de traitement*

- 25 patients naïfs, démarrant une trithérapie
  - Suivi en parallèle de l'ARN-VIH dans le plasma sanguin et dans le liquide séminal:  
J0 - S2 - S4 - S8 - S12 - S16 - S20 - S24
- Screening IST à chaque visite
  - Quantification de l'ARN-VIH
  - Mesure des concentrations des ARV

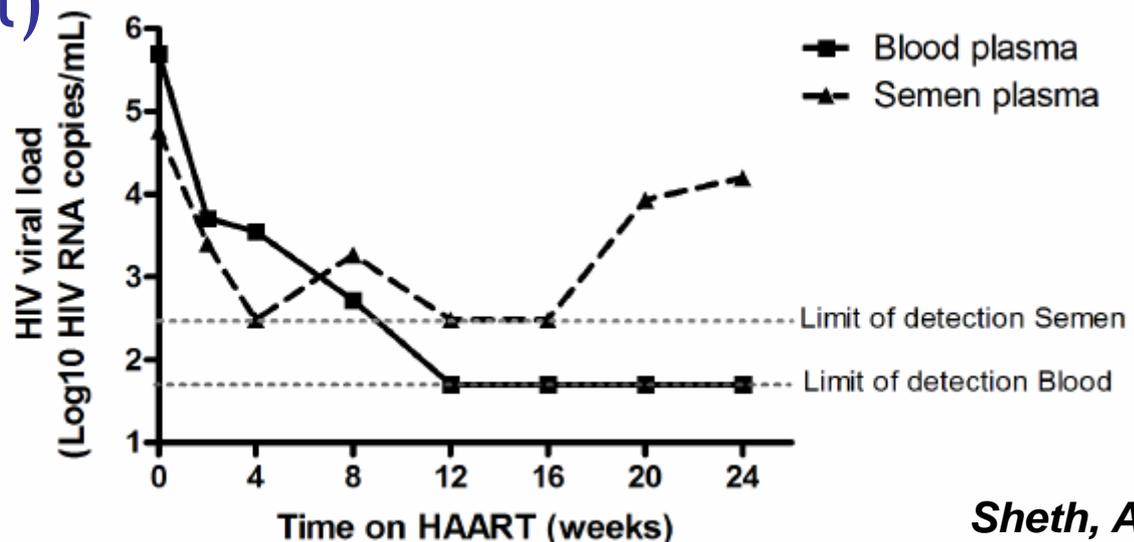
# Résultats (1): S16

- 25/25: ARN-VIH < 50 cp/ml PS
- 23/25: ARN-VIH < 300 cp/ml LS



# Résultats (2): dissociation PS et LS

- Détection d'ARN-VIH isolément ds le LS:
  - à au moins une visite pour 12/25 pts (48%) (7 INNTI, 5 IP), avec  $CV_{LS} > 5000$  cp/ml chez 4 pts
  - 19/116 paires de prélèvements (16.4%), avec  $CV_{LS} > 5000$  cp/ml pour 5 prélèvements (6672 - 16026 cp/ml)



# Synthèse :

## dissociation PS et LS

- **Dissociation PS / LS:**
  - *Indépendante de la composition du TARV*
  - *Indépendante de la [ARV]<sub>LS</sub>*
  - *N'est pas due à un manque de puissance localement (11/12 avaient atteint une CV LS indétectable sur un prélèvement PRECEDENT)*
  - *Pas d'IST*
  - *Bonne adhésion au TARV pour 24/25 pts*

→ **Le seul facteur prédictif d'avoir une excrétion virale locale isolée au niveau du LS est l'ARN-VIH<sub>LS</sub> pré-thérapeutique**

*(10 x plus élevé chez les « excréteurs » que chez les autres)*

# Impact du traitement antirétroviral sur la charge virale dans les fluides sexuels

*traitement au long cours*

Semen HIV sVL was then assayed at a single visit in 13 STI-free, long-term ART-treated men, with an undetectable bVL for median 82 months (range; 48-216 months). Isolated semen HIV RNA shedding was detected in 4/13 participants (31%; median 564 RNA copies/ml, range 336-828 copies/ml), both those on NNRTI-based and boosted PI-based regimens (n=2 for each).

# Concentrations plasmatiques (libres et liées aux protéines plasmatiques) et séminales de DRV (Etude RADAR)

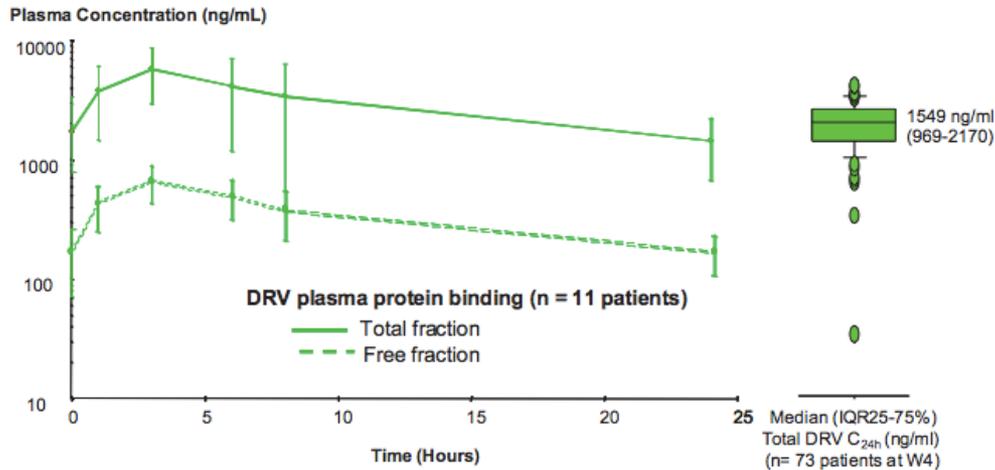


Fig. 1. Plasma pharmacokinetic profiles of free (dash line) and total (continuous line) fraction of darunavir (mean  $\pm$  standard deviation) in the 11 patients who participated in the intensive pharmacokinetic substudy, and median plasma total darunavir  $C_{24\text{ hr}}$  concentration measured at Week 4 in the remaining 73 patients.

TABLE IV. HIV-RNA Levels and Protease Inhibitor Concentrations in Seminal Plasma at Baseline and at Week 48

Patient	Baseline		Week 48		
	HIV-RNA (copies/ml)	PI conc (ng/ml)	HIV-RNA (copies/ml)	DRV conc (ng/ml)	Ratio (%)
02-1	<100	LPV 142	<100	104	11
02-2	<100	LPV 76	135	102	10
05-1	125	LPV 685	ND	ND	NA
05-2	<100	APV 473	ND	ND	NA
05-3	<100	APV 59	ND	ND	NA
02-3	<100	LPV 2,649	<100	914	60
05-4	<100	LPV 81	515	<5	NA
05-5	<100	LPV 182	ND	ND	NA
05-6	<100	LPV 19,796	<100	2,311	39
01-1	<100	LPV 3,056	265	488	12
02-4	<100	LPV 279	<100	390	13
02-5	<100	LPV 814	<100	581	8
03-1	<100	LPV 333	<100	394	39
02-6	<100	APV 108	ND	ND	NA
03-2	<100	LPV 36	ND	ND	NA
02-7	<100	APV 42	<100	392	67

DRV, darunavir; LPV, lopinavir; APV, amprenavir; conc, concentration; ND, not done; NA, not applicable; ratio, seminal plasma concentration of darunavir/blood plasma concentration of darunavir measured at Week 48 (%).

**ARN-VIH détectable dans le liquide séminal chez 3/10 patients à S48**

## Persistance de l'ARN VIH-1 dans le plasma sérial chez des patients sous traitement ARV efficace

- Pasquier et al : dans le cadre de l'AMP, 37 patients, 82 mesures de l'ARN-VIH dans le liquide sérial. 11/82 (13.4%) ont un ARN VIH + dans le LS. 8 patients /37 ont au moins 1 fois ARN VIH + LS (21.6%). Parmi eux, 5 avaient un ARN VIH plasmatique < 50 copies/ml depuis + de 6 mois (7-48 mois).
- Marcelin et al : mesure de l'ARN VIH-1 dans le sang et dans le LS chez 264 paires d'échantillons provenant de 145 patients inclus dans un programme d'AMP

		Liquide sérial	
		+	-
Sang	+	9	23
	-	7*	225

7/145: 5%

\* 7 patients sous HAART efficace avec une CV plasmatique indétectable avaient un ARN VIH-1 détectable dans le liquide sérial

# Risque résiduel en AMP

## No detection of HIV 1-RNA in semen of men on efficient HAART in the past 4 years of a 2002–2009 survey

Emmanuel Dulioust<sup>a,c</sup>, Marianne Leruez-Ville<sup>b,d</sup>, Juliette Guibert<sup>e</sup>, Alessandra Fubini<sup>f</sup>, David Jegou<sup>g</sup>, Odile Launay<sup>b,h</sup>, Philippe Sogni<sup>a,i,j</sup>, Pierre Jouannet<sup>a,c</sup> and Christine Rouzioux<sup>b,d</sup>

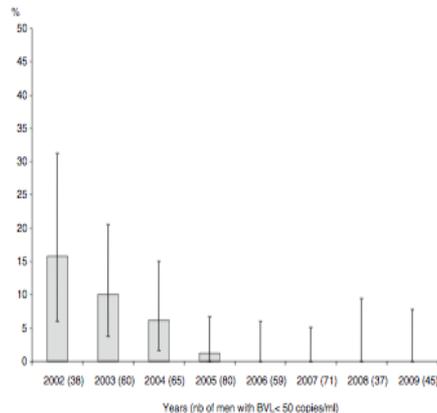


Fig. 1. Annual prevalence of men with discordant positive seminal viral load from 2002 to 2009. Columns represent the observed percentages of men with positive seminal viral load among the men with blood viral load (BVL) less than 50 HIV1-RNA copies/ml tested each year. Bars represent the 95% confidence intervals.

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

## Semen May Harbor HIV Despite Effective HAART: Another Piece in the Puzzle

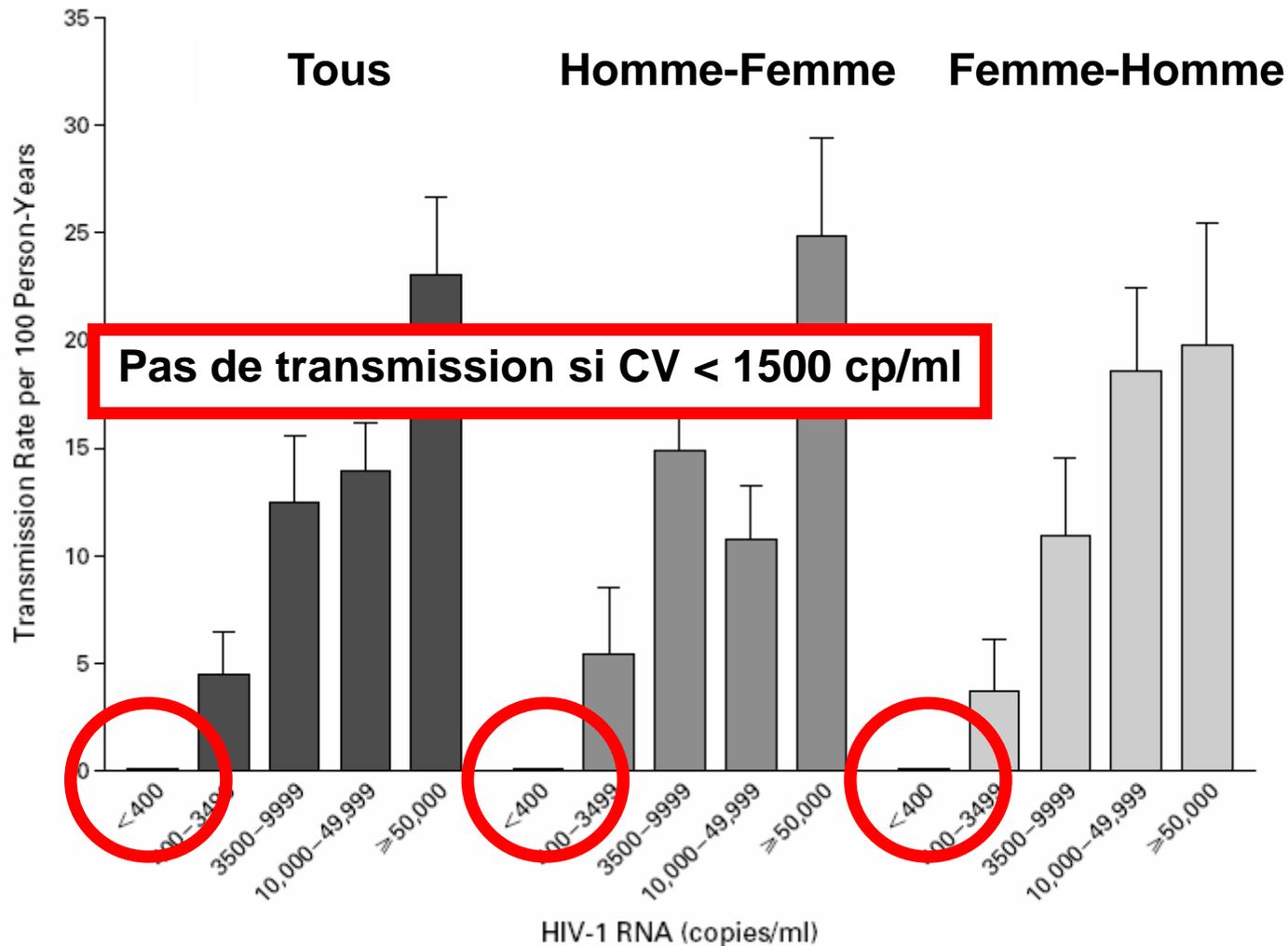
Philippe Halfon<sup>1\*</sup>, Claude Giorgetti<sup>2</sup>, Hacène Khiri<sup>3</sup>, Guillaume Pénaranda<sup>4\*</sup>, Philippe Terriou<sup>2</sup>, Géraldine Porcu-Buisson<sup>2</sup>, Véronique Chabert-Orsini<sup>2</sup>

**1** Department of Virology, Laboratoire Alphabio, Marseille, France, **2** Institut Médical de Reproduction, Marseille, France, **3** Department of Molecular Biology, Laboratoire Alphabio, Marseille, France, **4** Department of Biostatistics, Laboratoire Alphabio, Marseille, France

*2001-2009: 394 hommes sous HAART (AMP), ARN-VIH plasmatique < 40 copies/ml depuis au moins 6 mois - 3% ont 1 LS + au moins 1 fois (576-23000 copies/ml)*

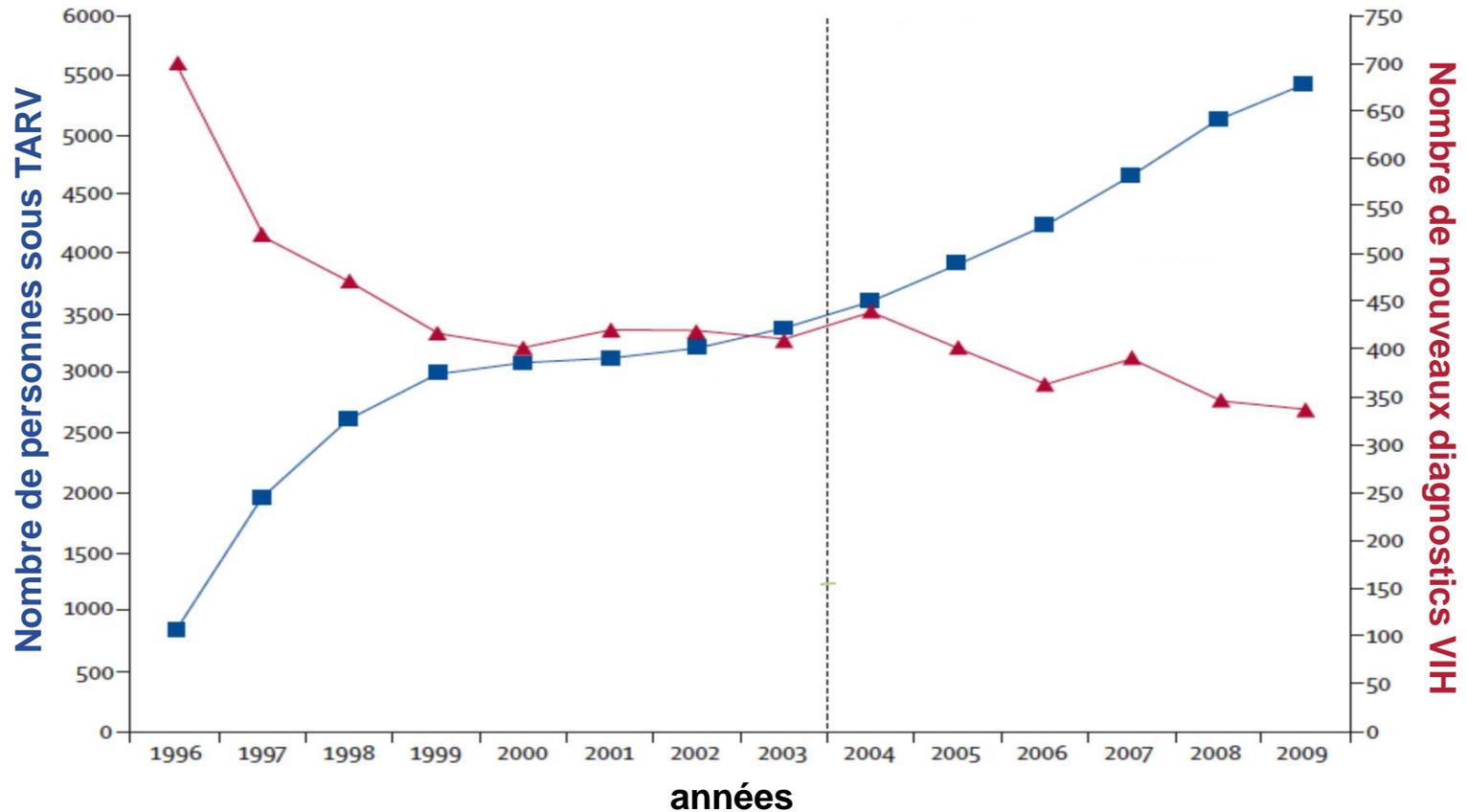
*2002-2009: 455 hommes sous HAART (AMP), 1049 prélèvements -3.7% ont 1 LS + au moins 1 fois (25-3000 copies/ml) - Plus de HAART avec IPs après 2005 (50 vs 38%,  $p < 0.05$ )*

**Impact du traitement  
antirétroviral sur la  
transmission sexuelle du  
VIH**



Etude « Rakai »: Risque de transmission en fonction de la charge virale plasmatique

# CVC en Colombie Britannique



- Observation : nb de pers sous TARV ↗, nb nx diagnostics ↘
- Conclusion : TARV réduit la transmission du VIH au niveau populationnel

# Essai HPTN 052

Stable, healthy, serodiscordant couples, sexually active  
CD4 count: 350 to 550 cells/mm<sup>3</sup>

## HPTN 052

Randomization



**Immediate ART**  
**CD4 350-550**

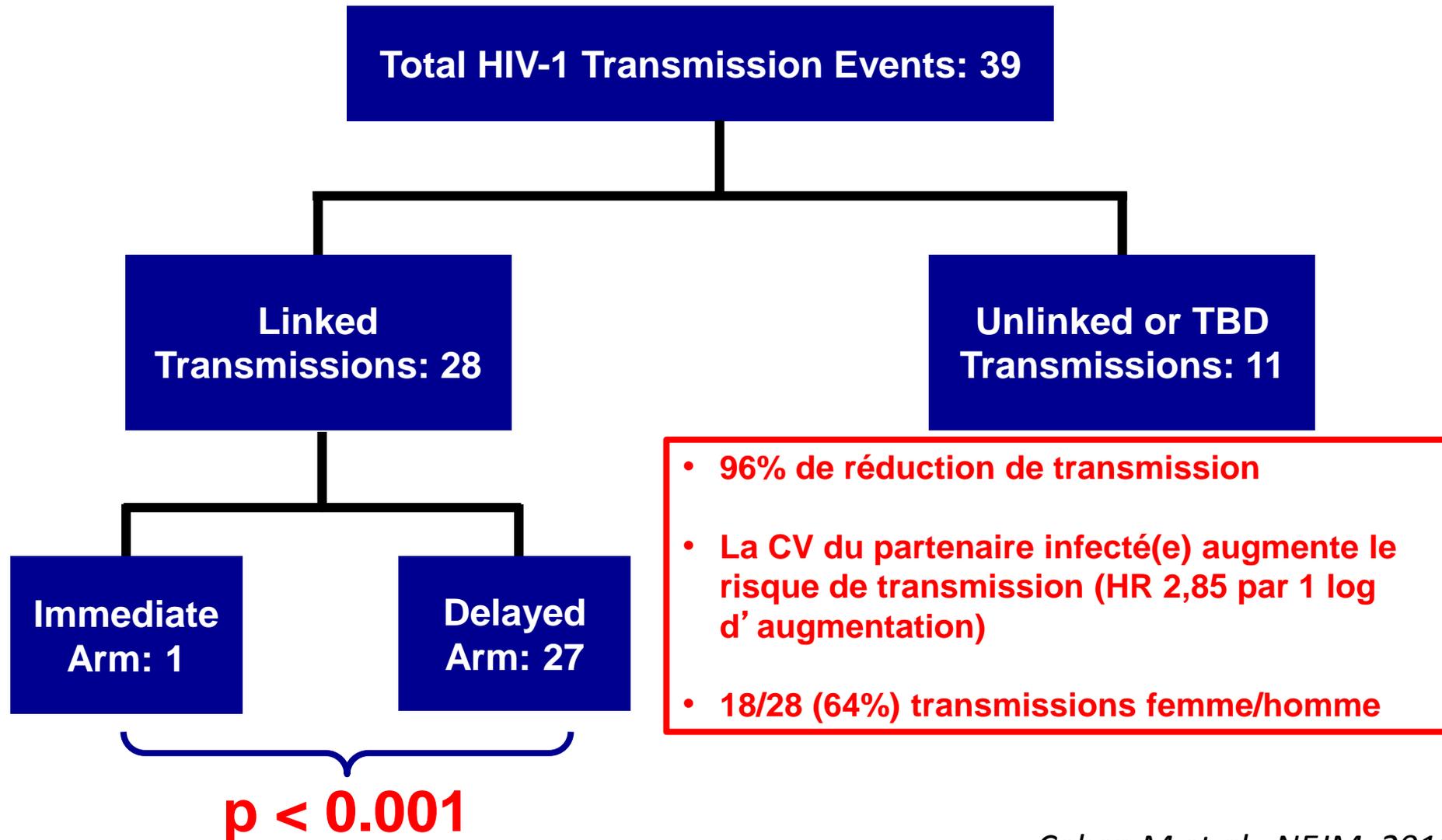
**Delayed ART**  
**CD4  $\leq$ 250**

**Primary Transmission Endpoint**  
Virally linked transmission events

**Primary Clinical Endpoint**

WHO stage 4 clinical events, pulmonary tuberculosis, severe bacterial infection and/or death

# HPTN 052: HIV-1 Transmission



# Traitement ARV efficace et risque de transmission

- Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle (Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M, Bull. med. Suisses 2008)

**Quid chez les homosexuels masculins infectés par le VIH-1, sous TARV, et ayant une charge virale plasmatique < 50 cp/ml?**

# Impact du traitement antirétroviral sur la charge virale dans le sperme

- Etudes : peu nombreuses, transversales, faible effectif



5 à 30% de dissociation sang/sperme (1-3)

-Etudes longitudinales avec effectif important uniquement dans un contexte d'Aide Médicale à la Procréation:



3 à 5% de dissociation sang/sperme (4-8)

-DEUX études chez les HSH (9,10)

transversales

87 HSH et 100 HSH avec CV plasmatique indétectable

IST symptomatiques dans la 1<sup>ère</sup> étude

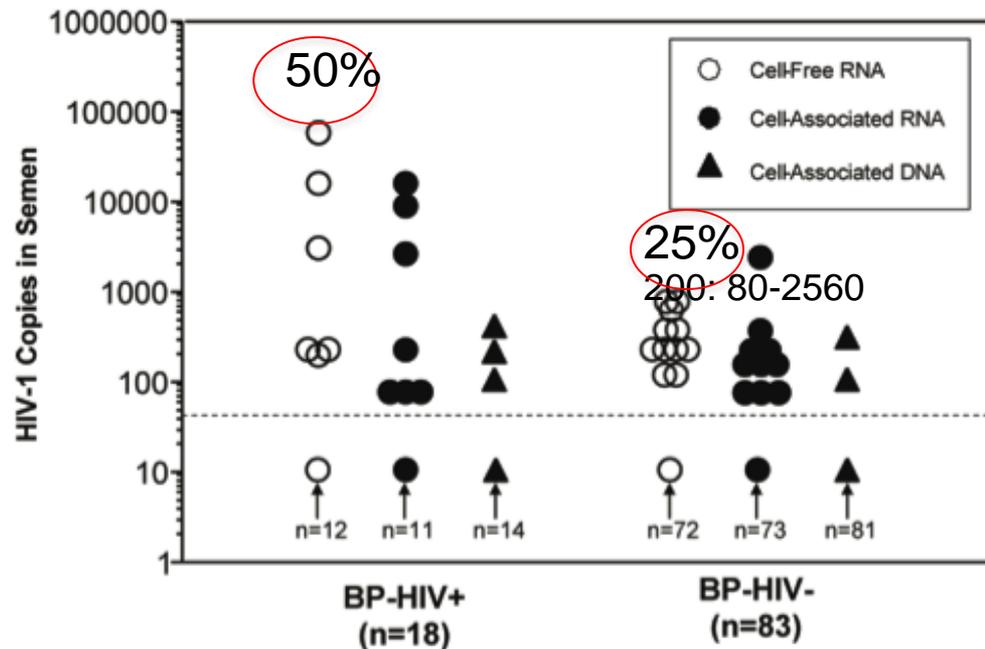


10- 25% de dissociation sang/sperme

facteurs associés: IST, TNF, RNP avec partenaires VIH+, CMV

**1/ Kalichman, 2008; 2/ Ghosn, 2013; 3/ Sheth, 2009; 4/ Pasquier, 2009; 5/ Marcelin 2009; 6/ Dulioust 2010; 7/ Halfon 2010; 8/ Lambert-Niclot 2012; 9/ Politch, 2012; 10/ Gianella, 2013**

# Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men



- 101 hommes (97% MSM, 18% HAART > 12 mois, 72% > 6 mois)  
 Analyse multivariée identifie 3 facteurs indépendants liés à la présence d'ARN LS
- IST symptomatiques (OR: 29.03)
  - TNF $\alpha$  élevé dans le LS (OR: 13.97)
  - Sexe anal insertif non protégé avec VIH+ (OR: 7.34)

# Shedding of HIV and Human Herpesviruses in the Semen of Effectively Treated HIV-1–Infected Men Who Have Sex With Men

Gianella et al, CID 2013

114 HSH avec ARN-VIH < 500 cp/ml, dont 100 < 50 cp/ml

**Table 2. Factors Associated With HIV Shedding in Semen During Antiretroviral Therapy**

Factor	HIV in Semen, Detectable	HIV in Semen, Not Detectable	Relative Risk	Univariate P Value	FDR, P Value <sup>a</sup>
Total No.	11 (100)	103 (100)			
Main effect variables					
Blood HIV RNA 50–500 copies/mL	5 (45.5)	9 (8.7)	6.0 (2.1–17.0)	<b>&lt;.01</b>	<b>.08</b>
≥4 log <sub>10</sub> CMV DNA copies/mL	7 (63.6)	25 (24.3)	4.5 (1.4–14.2)	<b>.01</b>	<b>.08</b>
Any detectable EBV DNA in semen	8 (72.7)	27 (26.2)	6.0 (1.7–21.3)	<b>&lt;.01</b>	<b>.06</b>
Demographics					
Caucasian/non-Hispanic	5 (45.5)	39 (37.9)		.75	1.00
Age, y, mean (95% CI)	41 (33–49)	45 (43–47)		.31	.96
CD4 <sup>+</sup> T-cells/μL, mean (95% CI)	527 (354–700)	586 (536–637)		.47	1.00
Time on ART, d, mean (95% CI)	804 (190–1418)	1265 (1037–1494)		.25	.96
Additional variables					
Any detectable HSV-1 DNA	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A	N/A	N/A
Any detectable HSV-2 DNA	0 (0.0)	3 (2.9)	N/A	1	1.00
Any detectable HHV-6 DNA	0 (0)	8 (7.8)	N/A	1	1.00
Any detectable HHV-7 DNA	1 (9.1)	9 (8.7)	1.4 (0.6–3.2)	1	1.00
Any detectable HHV-8 DNA	1 (9.1)	3 (2.9)	2.8 (0.5–16.6)	.34	.96
Bacterial STI in urine	0 (0)	5 (4.9)	N/A	1	1.00
Bacterial STI at rectum	1 (9.1)	5 (4.9)	1.8 (0.3–11.8)	.46	1.00
Bacterial STI at pharynx	0 (0)	6 (5.8)	N/A	1	1.00
Syphilis	0 (0)	1 (1.0)	N/A	1	1.00
Nonspecific urethritis <sup>b</sup>	1 (9.1)	7 (6.8)	1.4 (0.2–12.3)	.57	1.00

The logo for EVARIST is written in a bold, red, stylized font. The letters 'E', 'V', 'A', 'R', 'I', 'S', and 'T' are connected, with a red vertical line extending downwards from the 'I'.

# **EVALuation du RISque résiduel de Transmission du VIH chez des HSH traités ayant une charge virale plasmatique indétectable**

Jade GHOSN, Marianne LERUEZ-VILLE, Jérôme Blanche,  
Aurore DELOBELLE, Céline BEAUDOUX, Laurence MASCARD,  
Hervé LECUYER, Ana CANESTRI, Roland LANDMAN,  
David ZUCMAN, Diane PONSCARME, Agathe RAMI,  
Jean-Paul VIARD, Bruno SPIRE, Christine ROUZIOUX  
Dominique COSTAGLIOLA et Marie SUZAN-MONTI

# Etude ANRS EP 49 - EVARIST

## Objectif principal:

Estimer la fréquence d'HSH ayant du virus décelable dans le sperme

- sur DEUX prélèvements espacés d'un mois
- alors que la CV plasmatique est  $< 50$  cp/ml depuis  $> 6$  mois

## Objectif secondaire

Décrire les facteurs associés à la présence de virus dans le sperme (GEE)

## Critères d'inclusion

- Patient infecté par le VIH-1, âge >18 ans, ayant signé le consentement, affilié à la Sécurité Sociale
- Patient ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH)
- Patient sous combinaison ARV stable > 3 mois
- CV plasmatique sanguine < 50 copies/mL depuis au moins 6 mois avant l'inclusion
- Patient acceptant les contraintes imposées par l'étude (deux visites/masturbations à l'hôpital)

## Critères de non inclusion

- Patient infecté par le VIH-2
- Patient sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice

# Schéma de l'étude



**J0**

**J30 +/- 7 jours**

Notice d' information  
 Formulaire de consentement  
 Inclusion

Auto-questionnaire  
 Fiche de renseignement sur les ARV  
 Bilan sanguin VIH/IST  
 Prélèvement sperme  
 Spermoculture  
 PCR ARN/ADN VIH / PCR IST

Auto-questionnaire  
 Fiche de renseignement sur les ARV  
 Bilan sanguin VIH  
 Prélèvement sperme  
 PCR ARN

# Recrutement des patients

Centre	Nombre d'inclus (J0 fait)	Date de 1 <sup>ère</sup> inclusion	Date de dernière inclusion
Bicêtre (J. GHOSN)	30	19/07/2011	01/03/2012
Bichat (R. LANDMAN)	29	03/08/2011	12/12/2011
Lariboisière (A. RAMI)	29	09/08/2011	20/01/2012
Saint Louis (D. PONSCARME)	25	28/07/2011	27/03/2012
Foch (D. ZUCMAN)	28	22/08/2011	18/11/2011
Hôtel Dieu (JP. VIARD)	27	25/07/2011	17/01/2012

**Au total, 157 pts inclus dans l'analyse**

## Caractéristiques des 157 patients à l'inclusion

Median age:	44 years (range 27-67)
Median time since HIV-1 diagnosis:	10.4 years (range 0.8-26.3)
Median nadir CD4 cell count:	247/mm <sup>3</sup> (range 3-770)
Median current CD4 cell count:	637/mm <sup>3</sup> (range 152-1721)
History of AIDS defining event:	26 patients (16.6%)
PBMC-HIV-1 DNA (copies/10 <sup>6</sup> PBMC):	229 (range 70-2099)
Median time on ART:	6.6 years (range 0.7-21.8)
Median time on stable cART:	2.1 years (range 0.3-12.4)
Median time with bpVL < 50 cp/ml:	3.3 years (range 0.5-13.7)
Patients with a stable partner (exclusive or not):	99 (63%)
% of patients with a stable partner who had casual encounters during the last 3 months:	62/99 (62.6%)
Median number of casual partners (last 3 months):	6 (range 3 -13)

# EVARIST

- **2 échantillons couplés sang-sperme (J0 et J28)**
- **304 échantillons**
- **ARN-VIH détecté dans le liquide séminal**
  - 5 hommes à J0
  - 14 hommes à J28
  - 2 hommes à J0 et J30

Prévalence de dissociation =  $23/304 = 7.6\%$

Médiane ARN-VIH dans le liquide séminal:  
145 copies/ml (100 – 1450 cp/ml)

# Résultats

## Infections Sexuellement Transmissibles

33 patients / 157 avec une IST (21  
 dont 2/33 avec DEUX IST  
 et 24/33 n'avaient AUCUNE

Chlamydia  
 Mycoplasma

**Prévalence d'IST  
 asymptomatiques chez les  
 hétérosexuels VIH(+):  
 1.6%**  
 (Heiligenberg, AIDS 2012)

Ists	
Syphilis	2
Gardnerella	1
Ureaplasma	3
Neisseria	0
Mycoplasma	
Chlamydia Trachomatis	
Herpes	

# Charges virales plasmatiques ultrasensibles : 304 prélèvements

<b>Charge virale ultrasensible (copies/ml)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>%</b>
<b>Valeurs manquantes</b>	4	1.3
<b>0</b>	225	74.0
<b>]0 ; 50]</b>	70	23.0
<b>&gt;50</b>	5	1.6

# EVARIST

- *ATCD SIDA*
- *nadir CD4*
- *durée depuis le 1<sup>er</sup> traitement*
- *durée sous traitement stable*
- *durée d'indetectabilité*
- *ARN-VIH plasma ultra-sensible*
- *co-infection VHB/VHC*
- *observance déclarée*
- *présence d'une IST (majorité asympto) à J0*
- *nombre de partenaires sexuels*
- *pratiques sexuelles*
- *« club drugs »*

NON associés à  
la présence de  
virus dans le  
sperme

# **EVARIST: deux facteurs associés à la présence de virus dans le sperme**

- **Consommation de cannabis lors des rapports sexuels**
- **22.7% des HSH qui avaient un ARN-VIH (+) dans le liquide séminal déclaraient consommer du cannabis pendant les rapports sexuels alors que 7.3% des HSH avec ARN-VIH (-) dans le liquide séminal en consommaient (OR[95%CI] 2.8 [1.2 ; 6.7], p=0.02).**

# **EVARIST: deux facteurs associés à la présence de virus dans le sperme**

- **niveau d'ADN-VIH dans les PBMC**
- **Les hommes qui avaient un niveau d'ADN-VIH supérieur à 313 copies/10<sup>6</sup> PBMC étaient ≈ trois fois plus à risque d'avoir du virus détectable dans le sperme que ceux chez lesquels le niveau était inférieur à 313 cp/10<sup>6</sup> PBMC (OR[95%CI] 2.6 [1.2 ; 6.0], p=0.02).**

# EVARIST - Conclusions

- Chez des HSH vivant avec le VIH, sous cART avec une CV plasmatique indétectable depuis > 6 mois, **7.6% des échantillons de sperme contiennent de l'ARN-VIH** (médiane 145 cp/ml)
- Ce pourcentage de dissociation est significativement supérieur à celui observé chez les hétérosexuels (3%) en couple stable et participant à un programme d'AMP
- Les deux facteurs associés à la présence d'ARN-VIH dans le sperme étaient
  - la consommation de cannabis lors des rapports sexuels
  - taille du réservoir cellulaire sanguin ADN-VIH

# Equipe EVARIST ANRS-EP 49

**Investigateur Coordinateur:**

Dr. Jade Ghosn

UF de Thérapeutique en Immuno-Infectiologie

CHU Hôtel Dieu de Paris

[jade.ghosn@bhtdaphp.fr](mailto:jade.ghosn@bhtdaphp.fr)

**Responsable Scientifique:**

Dr. Marie Suzan

INSERM UMR-S 912

Marseille

[Marie.suzan@inserm.fr](mailto:Marie.suzan@inserm.fr)

**Coordination virologique :**

Pr. C Rouzioux, Dr. L Mascard, Dr. M Leruez

Laboratoire de Virologie, Hôpital Necker

[Laurence.mascard@nck.aphp.fr](mailto:Laurence.mascard@nck.aphp.fr)

**Promotion:**

ANRS, 101, Rue de Tolbiac, Paris 13<sup>ème</sup>.

Chef de Projet ANRS : Lucie Marchand

**Coordination méthodologique et statistique :**

Dr. Dominique COSTAGLIOLA

INSERM U943,

Université Pierre et Marie Curie Paris VI

[dominique.costagliola@ccde.chups.jussieu.fr](mailto:dominique.costagliola@ccde.chups.jussieu.fr)

**Chef de projet INSERM:**

Aurore Delobelle

INSERM U943

[adelobelle@ccde.chups.jussieu.fr](mailto:adelobelle@ccde.chups.jussieu.fr)