

PROSTASOMES ET AUTRES FACTEURS IMMUNO-SUPPRESSEURS DU PLASMA SEMINAL

Timothy B. HARGREAVE

Infertility clinic, Dept of Urology, Western General Hospital, Crewe Road
EDINBURGH, ROYAUME UNI

PROSTASOMES AND OTHER IMMUNOSUPPRESSIVE FACTORS IN SEMINAL PLASMA. This is a review of work to define immunosuppressive components of seminal plasma. Much of the work in this text has been undertaken directly or in collaboration by the Department of Surgery, Western General Hospital, Edinburgh. No references are given in the text but the relevant departmental and collaborative publications which contain the original data are listed at the end. This subject is relevant to immune infertility, development of immunological contraception, spread of sexually transmitted diseases including Human Immunodeficiency Virus (HIV) and possibly relevant to the development of genital tract cancer. **Key-words :** Seminal plasma, immunosuppression, prostaglandins, prostasomes. **Andrologie, 1991, 1 : 59-61.**

Le plasma séminal humain représente environ 80 à 90 % du volume de l'éjaculat normal. C'est un mélange de sécrétions et de transudats provenant du testicule, de l'épididyme et des glandes génitales annexes. Ces dernières comprennent les vésicules séminales, la prostate, et les glandes bulbo-uréthrales.

Les composants du liquide séminal contribuent au processus de fécondation. Tout ses rôles se sont pas complètement élucidés. Par exemple, la coagulation du sperme facilite l'éjaculation et le contact avec la glaire cervicale, le fructose peut servir de source d'énergie pour aider à la mobilité des spermatozoïdes, le zinc stabilise les protéines nucléaires du sperme, et les phospholipases peuvent être essentielles aux modifications de la membrane qui prennent place pendant la capacitation. Le plasma séminal contient également des facteurs immunosuppresseurs qui protègent les spermatozoïdes d'altérations immunologiques et empêchent une sensibilisation de la femme aux antigènes spermatiques après le coit. De plus le plasma séminal normal contient une petite quantité de cellules immuno-compétentes.

Il est probable que des mécanismes immunolo-

giques particuliers doivent se mettre en place, car le système immunitaire commence à fonctionner bien avant que démarre la spermatogénèse.

Ce décalage est important car les spermatozoïdes ont une spécificité antigénique tissulaire unique, et ne sont pas reconnus comme faisant partie de l'individu. Normalement seuls les antigènes de surface des spermatozoïdes sont concernés. De plus chez la femelle, le col utérin a la capacité de développer des réponses immunologiques normales aux antigènes, incluant les spermatozoïdes. Le rapport sexuel est également une occasion favorable à la diffusion d'organismes pathogènes, et il existe donc une opposition entre la nécessité d'inhiber ces micro-organismes, et celle de permettre le passage des spermatozoïdes. Les mécanismes immunitaires qui permettent ces événements ne sont pas entièrement connus, mais l'ensemble du plasma séminal a la capacité de supprimer l'activité de toute une série de cellules immuno-compétentes, et cette activité immunosuppressive constitue une part importante de l'environnement immunitaire génital.

I - FACTEURS IMMUNOSUPPRESSEURS DU PLASMA SEMINAL

Certains composants du plasma séminal ont des effets immuno-suppresseurs puissants. Le rôle physiologique de ces agents n'est pas encore connu, mais ils sont probablement importants puisqu'ils ont été mis en évidence chez plusieurs espèces de mammifères. En général, l'immunosuppression exercée par le plasma séminal n'a pas de spécificité d'espèce, mais il y a quelques variations en fonction des espèces ; par exemple la prostaglandine E19 hydroxy (19-OHPGE), un agent immunosuppresseur puissant, n'est trouvée que chez l'homme et chez le singe, et il semble qu'il y ait une relation entre l'augmentation des taux séminaux de la 19-OHPGE jusque 330 µm et l'augmentation de l'activité sexuelle. Des sécrétions provenant de plusieurs sources, incluant l'épididyme, la prostate et les vésicules séminales, peuvent contribuer à l'effet immunosuppresseur d'ensemble du plasma séminal. On trouve cette activité immuno-suppressive dans le plasma séminal des hommes vasectomisés, suggérant que les composants actifs n'ont pas une origine exclusivement testiculaire, épидидymaire ou spermatique.

La suppression des processus immunologiques n'est pas souhaitable en ce qui concerne la diffusion des maladies sexuellement transmises (MST), et la persistance de ces maladies à travers les âges peut être due à ce qu'une immunosuppression puissante est transmise en même temps que l'agent infectieux. De plus, après le passage du sperme, la muqueuse de l'urèthre du mâle peut être rendue plus sujette à l'infection par des micro-organismes provenant du tractus génital féminin. Il existe également des données déjà publiées provenant d'autres laboratoires, et d'autres données non encore publiées provenant de notre propre laboratoire, qui suggèrent que en plus de son action immuno-suppressive, la PGE augmente le taux de réplication du virus HIV 1 dans les cellules MT4 en culture.

A - Effets immuno-suppresseurs du plasma séminal in vitro

Le plasma séminal humain peut interférer soit directement, soit indirectement, avec la fonction de la plupart des cellules du système immunitaire incluant les cellules T, les cellules B et les macrophages. Il peut également inhiber l'activité des molécules d'anticorps et de complément.

Les effets du plasma séminal humain sur les cellules immunologiquement actives sont multiples : ils incluent une réduction de la capacité à lier l'antigène, à se différencier ou à se multiplier, et une incapacité à exercer certaines fonctions comme phagocytose, ou la lyse des cellules cibles. La résultante de la perturbation de chacun de ces processus est une diminution de toute une série de réponses immunitaires, parmi lesquelles certaines sont fondamentales pour la défense contre l'infection et la cancérisation. Ces réponses incluent la formation des cellules T cyto-toxiques, des cellules tueuses activées par les lymphokines, l'effet cyto-toxique des cellules NK, l'activité phagocytaire des macrophages et des neutrophiles.

La suppression des réponses immunitaires par le plasma séminal est démontrée in vitro, mais le mécanisme par lequel il exerce ses effets n'est pas entièrement connu. Des études sur la prolifération des lymphocytes T et sur la lyse des cellules cibles NK indiquent que l'effet est dose-dépendant, ainsi que température-dépendant, et que les cellules qui ont été activées sont moins sensibles à l'inhibition. Ces effets sont également

obtenus dans les milieux sans sérum. Dans le cas des réponses à des cellules T induites par un mitogène, ceci aboutit à une diminution de l'expression des récepteurs IL2 et à la transferrine, dont la formation est essentielle pour la multiplication des cellules T.

Le fait que beaucoup des effets inhibiteurs puissent être obtenus avec des concentrations de plasma séminal extrêmement faibles est particulièrement intéressant. Par exemple, la réponse aux mitogènes peut être complètement inhibée par 1 % de plasma séminal (volume/volume) tandis que même des concentrations plus faibles (de l'ordre de 0.05 %) inhibent la lyse des cellules NK au niveau des cibles sensibles. Il faut aussi souligner que des études faites tant dans notre laboratoire que dans d'autres indiquent que les effets inhibiteurs ne sont pas dus à la destruction des cellules immuno-compétentes par le plasma séminal.

B - Effets immuno-suppresseurs du plasma séminal in vivo

Des extraits poolés d'épididyme, de prostate, et de vésicule séminale inhibent les réponses immunitaires primaire et secondaire de la souris à la sérum albumine bovine et aux spermatozoïdes épидидymaires. De petites doses de plasma séminal inhibent également la réponse immunitaire primaire aux hématies de mouton.

Chez la souris, les spermatozoïdes épидидymaires sont hautement antigéniques lorsqu'on les injecte de façon répétée par voie sous-cutanée, et ceci induit une formation marquée d'anticorps circulants. Mais cette antigénicité est grandement réduite si les spermatozoïdes sont recouverts de composants du plasma séminal, ou si du plasma séminal est injecté à distance. La capacité du plasma séminal à inhiber la formation d'anticorps circulants est dose-dépendante, la suppression la plus efficace étant obtenue avec les doses d'antigènes les plus faibles.

C - Caractérisation des composés immuno-suppresseurs du plasma séminal

L'identification des substances immuno-suppressives du plasma séminal a été tentée dans plusieurs laboratoires ; ce travail a été gêné par la pléthore apparente de substances immuno-modulatrices, et par la tendance de certaines substances de poids moléculaire faible présentes dans le plasma à s'associer de façon réversible avec des composants de poids moléculaire élevé. Les composants suivants du plasma séminal ont été étudiés, et on leur a attribué différents effets : zinc (soit libre, soit lié à des peptides et à des protéines), utéroglobulines, SV-IV et transglutaminase, une protéine se liant au récepteur Fc de poids moléculaire 94000, et une protéine semblable à la protéine associée à la grossesse (PAP)

de type A. Parmi les autres prétendants possibles, les polyamines, la lactoferrine, la bêta 2 microglobuline (bêta 2M), qui sont toutes présentes à concentration élevée dans le plasma séminal. Cependant, il existe un consensus croissant sur le fait que les prostaglandines des séries E rendent compte d'une grande part de l'activité immuno-suppressive. Récemment plusieurs études ont également impliqué des substances actives de poids moléculaire élevé, se présentant sous forme de particules, et semblant correspondre aux Prostatosomes qui ont été décrits par d'autres.

1 - Prostaglandines

Les études initiales révélèrent que les fractions du plasma séminal enrichies en prostaglandine des séries E, obtenues par chromatographie en inversion de phase, avaient un effet inhibiteur prononcé sur la prolifération des lymphocytes sanguins périphériques induites par la PHA, et sur la lyse des cellules cibles K562 médiées par les cellules NK. D'autres études révélèrent que l'on pouvait obtenir des effets inhibiteurs analogues avec de la PGE2 (10-6 M à 10-9 M) et de la 19-OHPGE (10-6 M à 10-7 M), qui sont toutes deux présentes à concentration élevée dans le plasma séminal humain. Des effets inhibiteurs de la PGE2 et de la 19-OHPGE sur l'expression du récepteur IL2 et du récepteur à la transferrine ont également été trouvés. Le fait d'enlever les prostaglandines du sperme entraîne une importante diminution de l'activité suppressive dans le système NK, mais d'une diminution seulement partielle des effets anticellules T stimulées par un mitogène. Certaines des prostaglandines E peuvent être liées à des protéines, et ceci peut conduire à ce que des protéines du plasma séminal potentialisent les effets des prostaglandines E, ce qui peut expliquer les modifications observées après incubation de l'ordre de 90 heures.

2 - Prostatosomes

Il s'agit de particules qu'on trouve à profusion dans le plasma séminal et qui ont un diamètre atteignant jusqu'à 150 nm. Elles ont été méconnues dans beaucoup d'études du fait de leur taille relativement importante, et de leur poids moléculaire élevé, qui font qu'il est facile de les enlever quand on prépare le sperme pour des dosages. En microscopie électronique elles ont une membrane trilaminaire, et un intérieur dense qui contient de l'ARN. Elles exercent un effet suppresseur puissant sur la capture des billes de latex par les macrophages de souris. Les préparations purifiées inhibent la lymphoprolifération induite par les mitogènes d'une façon dose-dépendante, une concentration en prostatosomes équivalente à 40 % de celle qu'on trouve dans le plasma séminal donnant une suppression de l'incorporation de thymidine de 69 %. L'activité suppressive persiste après chauffage, et il ne s'agit donc probablement

pas d'une activité enzymatique. L'activité immuno-suppressive liée aux prostatosomes rend probablement compte d'une grande part des propriétés immuno-suppressives des fractions du plasma séminal de haut poids moléculaire. Des études complémentaires sont actuellement entreprises dans notre laboratoire pour définir leur source dans le tractus génital mâle, leur composition biochimique, et leur mécanisme d'action, mais il est vraisemblable que l'immuno-suppression liée aux prostatosomes est quantitativement importante dans la mesure où il y en a des billions dans un éjaculat.

D - Mécanismes de l'immuno-suppression

L'inhibition par le plasma séminal de la réponse aux auto-antigènes et aux iso-antigènes des spermatozoïdes pourrait s'exercer de plusieurs façons. Par exemple ses composants pourraient masquer ou modifier les antigènes des spermatozoïdes, empêchant donc leur reconnaissance par les cellules immuno-compétentes. Parmi les autres mécanismes possibles, un effet direct sur les cellules immuno-compétentes elles-mêmes réduisant leur capacité à reconnaître et à traiter les auto ou les iso-antigènes, et leur capacité à se différencier et à proliférer. Enfin, si des anticorps antispermatozoïdes se développaient du fait de la faillite de l'un des mécanismes ci-dessus, le plasma séminal pourrait empêcher la liaison des spermatozoïdes recouverts d'anticorps aux récepteurs Fc des phagocytes.

II - SIGNIFICATION CLINIQUE DE L'IMMUNO-SUPPRESSION EXERCÉE PAR LE PLASMA SEMINAL

L'immuno-suppression exercée par le plasma séminal joue probablement un rôle fondamental dans le processus de reproduction. Elle empêche la destruction des spermatozoïdes dans tout ou partie du tractus reproducteur mâle, et réduit au minimum le risque que la femelle se sensibilise du fait d'une exposition répétée aux antigènes des spermatozoïdes pendant le coït. Mais ce bénéfice n'est pas sans risque : la réponse immunitaire locale aux bactéries et aux virus pourrait être inhibée de plusieurs façons. Les cellules immuno-compétentes pourraient être empêchées de reconnaître les antigènes bactériens ou viraux, ce qui inhiberait la réponse immunitaire. La phagocytose pourrait être diminuée par une modulation de l'expression des récepteurs Fc sur la surface cellulaire, par une interaction avec la zone Fc de l'anticorps, par une dégradation des composants du complément, ou par une inhibition de la voie alternative du complément. L'activité bactéricide des phagocytes pourrait être diminuée si le plasma séminal inhibait la production d'oxygène actif et ceci pourrait avoir un rapport avec l'altération de la fonction des spermatozoïdes par les ions peroxyde.

Ces effets deviennent encore plus importants quand les micro-organismes infectants, par exemple le cyto-mégalo-virus ou l'HIV sont contenus dans l'éjaculat lui-même. De plus, une exposition excessive au plasma séminal dans des lieux autres que le tractus urogénital de la femme pourrait avoir des effets systémiques. Les composants du plasma séminal sont peu absorbés par les parois de l'appareil urogénital féminin, mais peuvent avoir accès plus facilement à la circulation s'ils sont déposés dans le rectum, et spécialement si celui-ci a été traumatisé. Ceci pourrait contribuer à certaines anomalies immunologiques observées chez les homosexuels très actifs sexuellement.

L'éventualité de rapports entre les effets immuno-suppresseurs du plasma séminal et les cancers du tractus urogénital reste à établir. L'exposition répétée au plasma séminal du tractus urogénital féminin, et la diminution de l'immunité locale qui en résulte, pourraient prédisposer au cancer du col, spécialement si celui-ci est induit par les virus. Il semble raisonnable de formuler l'hypothèse que les problèmes sus-décrits pourraient être aggravés par les modifications des comportements sexuels et la diminution des contraceptions barrières, ce qui pourrait avoir un rapport avec l'augmentation apparente du cancer du col chez les femmes plus jeunes.

Enfin la possibilité qu'on puisse exploiter le système immunitaire pour mettre au point de nouvelles méthodes de contraception masculine reste à établir. Il est clair qu'il est délicat de trouver un équilibre entre la nécessité d'éviter la sensibilisation aux spermatozoïdes, et cependant d'inhiber les maladies sexuelles transmissibles et d'éviter les cancers du tractus génital. Cet équilibre doit être totalement pris en considération si l'on veut développer de nouvelles méthodes de contraception de type non barrière.

Remerciements : Une grande partie des études citées dans cette revue a été faite dans le département de chirurgie de l'Université d'Edinburgh sous la direction du Professeur K. JAMES et plus tard en collaboration avec le Docteur R. KELLY, dans l'unité de Biologie de la Reproduction du Medical Research Council d'Edinburgh. Les chercheurs et médecins suivants ont travaillé à ce programme : A. Ritchie, A. El Demiry, J.

Harvey, A. Quayle, A. Bradbury, S. Szymaniec, K. Donaldson, R. Cullen, A. Jackson, C. Harrison, P. Holland et L. Mc Millan. Une aide financière a été fournie à différentes époques par le Scottish Home and Health Department, le Medical Research Council, le Service de Chirurgie et le Fond de Recherche en Infertilité du Western General Hospital. Je remercie également Mlle L. Fréal pour la préparation du manuscrit français.

REFERENCES

Le lecteur trouvera ci-après la liste des principales références issues de travaux de notre service, et utilisées pendant la compilation de cette revue. Une version plus détaillée et complètement référencée est en cours de publication par le World Health Organization Human Reproduction program, dans les actes d'une conférence sur l'immunité locale dans les tissus du tractus reproducteur s'étant tenue au National Institute of Immunology, New Dehli, India, du 26 au 30 Novembre 1990.

- 1 - Aitken R.J., Clarkson J.S., Hargreave T.B., Irvine D.S. et Wu C.W. Analysis of the relationship between defective sperm function and the generation of reactive oxygen species in cases of oligozoospermia. *J. Androl* 1989, 10 : 214-220.
- 2 - El - Demiry M.I., Hargreave T.B., Busuttill A., Elton R.A., James K. et Chisholm G.D. Immunocompetent cells in human testis in health and disease. *Fertil. Steril.*, 1987, 48 : 470-479.
- 3 - El - Demiry M.I., Young H., Elton R.A., Hargreave T.B., James K. et Chisholm G.D. Leukocytes in the ejaculate from fertile and infertile men *Br. J. Urol.* 1986, 58 : 715-720.
- 4 - Harvey J.M. The immuno suppressive and growth promoting properties of seminal plasma. M. Phil. Thesis. Edinburgh University. 1986.
- 5 - Hjort, T. Autoimmunity to sperm. In Hargreave T.B. ed. *Male Infertility*. Springer Verlag, Berlin 1983, pp. 160-187.
- 6 - James K., Harvey J., Bradbury AW., Hargreave T.B., Cullen R.T. et Donaldson K. The effect of seminal plasma on macrophage function - a possible contributory factor in sexually transmitted disease. *AIDS Res.* 1983, 1 : 45-57.
- 7 - James K. Human seminal plasma and AIDS. *Nature (London)*. 1984, 390 : 117.

- 8 - James K., Szymaniec S. Human seminal plasma is a potent inhibitor of natural killer cell activity in vitro. *J. Reprod. Immunol.*, 1985, 8 : 61-70.
- 9 - Kelly R.W., Holland P., Skibinski G., Harrison C., Mc Millan L., Hargreave T. et James K. Extracellular organelles (prostasomes) are immunosuppressive components of human serum. *Clin Exp. Immunol.* In Press. 1991.
- 10 - Kelly R.W., Taylor P.L., Hearn J.P., Short R.V., Martin D.E. et Marston J.H. 19-hydroxy prostaglandin E1 as a major component of the semen of primates. *Nature (London)*. 1976, 260 : 544-545.
- 11 - Quayle A.J., Kelly R.W., Hargreave T.B., James K. Immunosuppression by seminal prostaglandins. *Clin. Exp. Immunol.* 1989, 75 : 387-391.
- 12 - Quayle A.J., Szymaniec S., Hargreave T.B. et James K. *Bri. J. Urol.* 1987, 60 : 587-582.
- 13 - Ritchie A.W.S., Hargreave T.B., James K. et Chisholm G.D. Intra-epithelial lymphocytes in the normal epididymis. A mechanism for tolerance to sperm auto-antigens ? *Br. J. Urol.*, 1984, 56 : 79-83.
- 14 - Szymaniec S., Quayle A.J., Hargreave T.B. et James K. Human seminal plasma suppresses lymphocyte responses in vitro in serum free medium. *J. Repr. Immunol.*, 1987, 12 : 191-200.

RESUME. Cet article correspond à une revue des études faites pour définir les composants immuno-suppresseurs du plasma séminal. Une grande partie des travaux cités dans ce texte ont été entrepris directement, ou en collaboration avec le Département de Chirurgie du Western General Hospital d'Edinburg. Du fait qu'une version plus détaillée de cette revue doit être publiée prochainement ailleurs, les références n'ont pas été citées dans le texte, mais les publications de notre groupe contenant les données originales sont citées à la fin. Ce domaine a des applications dans l'infertilité d'origine immunitaire, le développement de la contraception immunologique, la diffusion des maladies sexuelles transmissibles incluant le virus de l'immuno-déficience humaine (HIV), et peut être le développement des cancers du tractus génital. **Mots clés :** Plasma séminal, immuno-suppression, prostaglandines, prostasomes. **Andrologie, 1991, 1 : 59-61.**