

Facteurs associés à la réponse au traitement antirétroviral de 55 patients pris en charge entre 2003 et 2013 pour une primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Anne Vandendriessche

▶ To cite this version:

Anne Vandendriessche. Facteurs associés à la réponse au traitement antirétroviral de 55 patients pris en charge entre 2003 et 2013 pour une primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01083632

HAL Id: dumas-01083632 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01083632

Submitted on 17 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNÉE: 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

Anne VANDENDRIESSCHE

Née le 11 octobre 1985 à Amiens PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17 OCTOBRE 2014

Facteurs associés à la réponse au traitement antirétroviral de 55 patients pris en charge entre 2003 et 2013 pour une primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Président du jury : Monsieur le Professeur François CARON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jérémie LEPORRIER

Membres du jury : Monsieur le Professeur Didier HANNEQUIN

Monsieur le Professeur Jean-Christophe PLANTIER

Monsieur le Docteur Thomas MOUREZ

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014 U.F.R. DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN: Professeur Pierre FRÉGER

ASSESSEURS: Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoît VEBER Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES: Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES: MM. M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P. FILLASTRE – P. FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J-M. JOUANY – R. LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H. MAGARD – B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF – J. TESTART – J-M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF

I – MÉDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME HCN Cardiologie

Mme Isabelle AUQUIT-AUCKBUR HCN Chirurgie plastique

M. Bruno BACHY (Surnombre) HCN Chirurgie pédiatrique

M. Fabrice **BAUER** HCN Cardiologie

Mme Soumeya BEKRI HCN Biochimie et biologie moléculaire

M. Jacques BENICHOU HCN Biostatistiques et informatique médicale

Mr Jean-Paul **BESSOU**HCN Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Mme Françoise BEURET-BLANQUART

(Surnombre)

CRMPR Médecine physique et de réadaptation

M. Guy **BONMARCHAND** HCN Réanimation médicale

M. Olivier BOYER UFR Immunologie

M. Jean-François CAILLARD (Surnombre) HCN Médecine et santé au travail

M. François CARON HCN Maladies infectieuses et tropicales M. Philippe CHASSAGNE HB Médecine interne (gériatrie) M. Vincent COMPÈRE Anesthésiologie et réanimation chirurgicale HCN M. Antoine **CUVELIER** HB Pneumologie M. Pierre CZERNICHOW HCH Epidémiologie, économie de la santé M. Jean-Nicolas DACHER HCN Radiologie et imagerie médicale M. Stefan **DARMONI** HCN Informatique médicale et techniques de communication M. Pierre **DÉCHELOTTE** HCN Nutrition Mme Danièle **DEHESDIN** (Surnombre) HCN Oto-rhino-laryngologie M. Jean DOUCET HB Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie M. Bernard **DUBRAY** CB Radiothérapie M. Philippe DUCROTTÉ HCN Hépato-gastro-entérologie M. Franck **DUJARDIN** HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologie Anatomie - Chirurgie orthopédique et M. Fabrice **DUPARC** HCN traumatologique M. Bertrand **DUREUIL** HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale Mme Hélène ELTCHANINOFF HCN Cardiologie M. Thierry FRÉBOURG UFR Génétique M. Pierre FRÉGER HCN Anatomie - Neurochirurgie M. Jean François **GEHANNO** HCN Médecine et santé au travail M. Emmanuel **GÉRARDIN** HCN Imagerie médicale Mme Priscille **GÉRARDIN** HCN Pédopsychiatrie M. Michel GODIN HB Néphrologie M. Guillaume GOURCEROL Physiologie HCN M. Philippe GRISE HCN Urologie M. Didier HANNEQUIN HCN Neurologie M. Fabrice JARDIN CB Hématologie

HCN

Médecine d'urgence

M. Luc-Marie JOLY

M. Pascal JOLY HCN Dermato - Vénéréologie

M. Jean-Marc **KUHN** HB Endocrinologie et maladies métaboliques

Mme Annie LAQUERRIERE HCN Anatomie et cytologie pathologiques

M. Vincent LAUDENBACH HCN Anesthésie et réanimation chirurgicale

M. Joël **LECHEVALLIER** HCN Chirurgie infantile

M. Hervé **LEFEBVRE**HB Endocrinologie et maladies métaboliques

M. Thierry **LEQUERRÉ** HB Rhumatologie

M. Éric **LEREBOURS** HCN Nutrition

Mme Anne-Marie **LEROI** HCN Physiologie

M. Hervé **LEVESQUE**HB Médecine interne

Mme Agnès LIARD-ZMUDA HCN Chirurgie Infantile

M. Pierre Yves LITZLER HCN Chirurgie cardiaque

M. Bertrand MACE HCN Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David MALTÊTE HCN Neurologie

M. Christophe MARGUET HCN Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE HB Médecine interne

M. Jean-Paul MARIE HCN Oto-rhino-laryngologie

M. Loïc MARPEAU HCN Gynécologie - Obstétrique

M. Stéphane MARRET HCN Pédiatrie

Mme Véronique MERLE HCN Epidémiologie

M. Pierre **MICHEL** HCN Hépato-gastro-entérologie

M. Francis **MICHOT** HCN Chirurgie digestive

M. Bruno MIHOUT (Surnombre) HCN Neurologie

M. Jean-François MUIR HB Pneumologie

M. Marc MURAINE HCN Ophtalmologie

M. Philippe MUSETTE HCN Dermatologie - Vénéréologie

M. Christophe **PEILLON** HCN Chirurgie générale

M. Jean-Marc **PERON** HCN Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale

M. Christian **PFISTER** HCN Urologie

M. Jean-Christophe **PLANTIER** HCN Bactériologie - Virologie

M. Didier **PLISSONNIER** HCN Chirurgie vasculaire

M. Bernard **PROUST** HCN Médecine légale

M. François **PROUST** HCN Neurochirurgie

Mme Nathalie RIVES HCN Biologie du développement et de la

reproduction

M. Jean-Christophe **RICHARD** HCN Réanimation médicale - Médecine d'urgence

(Mise en dispo)

M. Horace **ROMAN** HCN Gynécologie - Obstétrique

M. Jean-Christophe SABOURIN HCN Anatomie - Pathologie

M. Guillaume SAVOYE HCN Hépato-gastrologie

Mme Céline SAVOYE-COLLET HCN Imagerie médicale

Mme Pascale **SCHNEIDER** HCN Pédiatrie

M. Michel **SCOTTÉ**HCN Chirurgie digestive

Mme Fabienne **TAMION** HCN Thérapeutique

Mme Florence **THIBAUT** HCN Psychiatrie d'adultes

M. Luc THIBERVILLE HCN Pneumologie

M. Christian **THUILLEZ** HB Pharmacologie

M. Hervé TILLY CB Hématologie et transfusion

M. François TRON (Surnombre) UFR Immunologie

M. Jean-Jacques TUECH HCN Chirurgie digestive

M. Jean-Pierre VANNIER HCN Pédiatrie génétique

M. Benoît VEBER HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

M. Pierre VÉRA CB Biophysique et traitement de l'image

M. Éric **VÉRIN** CRMPR Médecine physique et de réadaptation

M. Éric **VERSPYCK** HCN Gynécologie obstétrique

M. Olivier VITTECOQ HB Rhumatologie

M. Jacques WEBER HCN Physiologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mme Noëlle BARBIER-FRÉBOURG HCN Bactériologie – Virologie

M. Jérémy **BELLIEN** HCN Pharmacologie

Mme Carole BRASSE-LAGNEL HCN Biochimie

M. Gérard **BUCHONNET** HCN Hématologie

Mme Mireille CASTANET HCN Pédiatrie

Mme Nathalie CHASTAN HCN Physiologie

Mme Sophie CLAEYSSENS HCN Biochimie et biologie moléculaire

M. Moïse COEFFIER HCN Nutrition

M. Stéphane **DERREY** HCN Neurochirurgie

M. Éric **DURAND** HCN Cardiologie

M. Manuel **ETIENNE** HCN Maladies infectieuses et tropicales

M. Serge JACQUOT UFR Immunologie

M. Joël LADNER HCN Epidémiologie, économie de la santé

M. Jean-Baptiste LATOUCHE UFR Biologie cellulaire

M. Thomas MOUREZ HCN Bactériologie

M. Jean-François **MÉNARD** HCN Biophysique

Mme Muriel QUILLARD HCN Biochimie et biologie moléculaire

M. Vincent **RICHARD** UFR Pharmacologie

M. Francis ROUSSEL HCN Histologie, embryologie et cytogénétique

Mme Pascale SAUGIER-VEBER HCN Génétique

Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN HCN Anatomie

M. Pierre-Hugues VIVIER HCN Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGRÉGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ UFR Anglais

Mme Cristina BADULESCU UFR Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry **BESSON** Chimie Thérapeutique

M. Jean-Jacques **BONNET** Pharmacologie

M. Roland **CAPRON** (PU-PH) Biophysique

M. Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite) Pharmacologie

Mme Isabelle **DUBUS**Biochimie

M. Loïc **FAVENNEC** (PU-PH) Parasitologie

M. Jean Pierre GOULLE Toxicologie

M. Michel **GUERBET** Toxicologie

M. Olivier **LAFONT** Chimie organique

Mme Isabelle LEROUX Physiologie

M. Paul **MULDER** Sciences du médicament

Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH) Microbiologie

Mme Élisabeth **SEGUIN** Pharmacognosie

M. Rémi VARIN (PU-PH) Pharmacie clinique

M. Jean-Marie VAUGEOIS Pharmacologie

M. Philippe **VÉRITÉ** Chimie analytique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mme Cécile BARBOT Chimie Générale et Minérale

Mme Dominique **BOUCHER** Pharmacologie

M. Frédéric **BOUNOURE** Pharmacie Galénique

M. Abdeslam CHAGRAOUI Physiologie

M. Jean **CHASTANG**Biomathématiques

Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB Législation pharmaceutique et économie de

la santé

Mme Élizabeth CHOSSON Botanique

Mme Cécile CORBIÈRE Biochimie

M. Éric **DITTMAR** Biophysique

Mme Nathalie **DOURMAP** Pharmacologie

Mme Isabelle **DUBUC** Pharmacologie

M. Abdelhakim **ELOMRI** Pharmacognosie

M. François **ESTOUR** Chimie Organique

M. Gilles GARGALA (MCU-PH) Parasitologie

Mme Najla GHARBI Chimie analytique

Mme Marie-Laure **GROULT** Botanique

M. Hervé **HUE**Biophysique et mathématiques

Mme Laetitia **LE GOFF** Parasitologie - Immunologie

Mme Hong LU Biologie

Mme Sabine **MÉNAGER**Chimie organique

Mme Christelle MONTEIL Toxicologie

M. Mohamed **SKIBA** Pharmacie galénique

Mme Malika **SKIBA** Pharmacie galénique

Mme Christine THARASSE Chimie thérapeutique

M. Frédéric **ZIEGLER** Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme Cécile **GUÉRARD-DETUNCQ** Pharmacie officinale

M. Jean-François **HOUIVET** Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Élizabeth **DE PAOLIS** Anglais

M. Thierry WABLE Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

M. Jérémie MARTINET Immunologie

ATTACHÉS TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEOUCHE Microbiologie

Mme Juliette GAUTIER Pharmacie galénique

M. Romy **RAZAKANDRAINIBE** Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT Chimie Générale et minérale

M. Thierry **BESSON** Chimie thérapeutique

M. Roland **CAPRON** Biophysique

M. Jean **CHASTANG** Mathématiques

Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB Législation et économie de la santé

Mme Élisabeth CHOSSON Botanique

M. Jean-Jacques **BONNET** Pharmacodynamie

Mme Isabelle **DUBUS**Biochimie

M. Loïc **FAVENNEC** Parasitologie

M. Michel **GUERBET** Toxicologie

M. Olivier **LAFONT** Chimie organique

Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET** Physiologie

Mme Martine PESTEL-CARON Microbiologie

Mme Élisabeth **SEGUIN** Pharmacognosie

M. Mohamed **SKIBA** Pharmacie galénique

M. Rémi VARIN Pharmacie clinique

M. Philippe VÉRITÉ Chimie analytique

III – MÉDECINE GÉNÉRALE

PROFESSEUR

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS Á MI-TEMPS

M. Pierre **FAINSILBER**UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER**UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH**UFR Médecine générale

MAÎTRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ Á MI-TEMPS

M. Emmanuel **LEFEBVRE**UFR Médecine générale

Mme Élisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Marie-Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

IV - ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

M. Serguei **FETISSOV** Physiologie (ADEN)

Mme Su **RUAN** Génie Informatique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

M. Sahil ADRIOUCH

Biochimie et biologie moléculaire (Unité

Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT**Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD** Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle **TOURNIER** Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME CB - Centre Henri Becquerel CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

A Monsieur le Professeur François CARON,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Vous m'avez transmis votre intérêt pour les maladies infectieuses et avez suscité ma vocation d'infectiologue. Je vous remercie de la confiance que vous m'accordez en m'offrant de travailler dans votre service.

Trouvez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect

A Monsieur le Professeur Didier HANNEQUIN,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Le chemin que je m'apprête à prendre s'éloigne probablement de celui tracé initialement mais grâce à votre enseignement, à votre rigueur et à vos conseils avisés, il n'en sera que plus riche. Trouvez ici le témoignage de ma profonde estime.

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe PLANTIER,

Vous avez accepté de juger ce travail dont l'idée vous revient.

Grâce à vos conseils et à votre érudition, il a pu voir le jour.

Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma haute considération.

A Monsieur le Docteur Jérémie LEPORRIER,

Tu as accepté avec gentillesse et enthousiasme de diriger ce travail.

Cette thèse doit beaucoup à ton expérience et à tes conseils éclairés.

Ta rigueur, ta patience et ta disponibilité sont remarquables.

Trouve ici l'expression de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Thomas MOUREZ,

Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

Tes connaissances, tes qualités humaines et ta pédagogie sont exemplaires.

Trouve ici l'expression de ma profonde estime.

Au Docteur Joël LADNER, je vous remercie d'avoir réalisé l'analyse statistique de ce travail, domaine toujours un peu obscur pour moi !

Au Docteur Gilles PEYTAVIN, je vous remercie d'avoir accepté la réalisation des dosages plasmatiques d'antirétroviraux.

Au Docteur Véronique LEMEE, je te remercie vivement de m'avoir aidé à apprivoiser MOLIS et de ta contribution à la sélection des patients.

A toute l'équipe du laboratoire de virologie du CHU de Rouen, je vous remercie sincèrement de votre participation pour les manipulations supplémentaires nécessaires à ce travail.

A tous les médecins et à toute l'équipe du service de maladies infectieuses et tropicales, par votre enthousiasme, votre énergie, votre savoir et votre disponibilité, vous m'avez donné l'envie de travailler à vos côtés.

A tous les médecins et à toute l'équipe du service de neurologie, travailler avec vous a été très plaisant et très enrichissant.

Aux réanimateurs de l'hôpital de Dieppe, le semestre passé avec vous m'a fait grandir tant sur le plan professionnel que personnel, je vous en remercie vivement.

Aux médecins et aux internes qui ont particulièrement compté, par ordre d'apparition! Fabien Louillet, Alaina Borden, Aline Zarea, Jean-Paul Bouwyn, Damien Fetter, Ozlem Ozkul, Bertrand Bourre, Romain Lefaucheur, Vincent Langlois, Laure Chauffrey, Claire Chapuzet, Guillaume Navé et Marie-Chalotte Loron.

A tous les internes, avec lesquels j'ai travaillé avec grand plaisir pendant ces 4 années

Et surtout et avant tout :

A mes parents, pour votre soutien de tous les instants. Sans vous je n'y serais pas arrivée! Tout simplement merci!

A mes frères, Martin et Rémi, merci de votre soutien, de votre aide +++

A Isabelle et Bénédicte, votre exemple a probablement suscité ma vocation de docteur !

A ma famille,

A mes amis.

Table des matières

| Liste | e des abréviations | 1/ |
|-------|---|----|
| 1. | Introduction | 19 |
| 2. | Généralités sur le VIH | 20 |
| | 2.1 Epidémiologie | 20 |
| | 2.2. Physiopathologie | 21 |
| | 2.3. Evolution de la maladie | 28 |
| | 2.4. Diagnostic de l'infection par le VIH | 32 |
| 3. | La primo-infection par le VIH | 37 |
| | 3.1. Epidémiologie de la primo-infection par le VIH | 37 |
| | 3.2. Manifestations cliniques | 38 |
| | 3.3. Manifestations biologiques | 40 |
| | 3.4. Diagnostics différentiels | 41 |
| | 3.5. Facteurs pronostiques | 41 |
| | 3.6. Diagnostic virologique | 41 |
| | 3.7. Physiopathologie de la primo-infection | 43 |
| | 3.8.Le réservoir viral | 45 |
| | 3.9. Prise en charge thérapeutique de la primo-infection par le VIH | 49 |
| 4. | Objectif de l'étude | 54 |
| 5. | Matériel et méthodes | 55 |
| | 5.1. Sélection de la population | 55 |
| | 5.2. Définition de la primo-infection par le VIH | 55 |
| | 5.3. Eléments cliniques lors du diagnostic | 56 |
| | 5.4. Eléments immuno-virologiques lors du diagnostic | 56 |
| | 5.5. Thérapeutique | 57 |
| | 5.6.Suivi | 58 |
| | 5.7. Echec virologique | 58 |
| | 5.8. Analyse statistique | 59 |
| 6. | Résultats | 60 |
| | 6.1.Description de la population | 60 |
| | 6.2. Traitement antirétroviral initial | 66 |
| | 6.3. Echec virologique | 68 |
| | 6.4. Modifications du traitement antirétroviral initial | 76 |

| | 6.5. Comparaison | des | patients | en | succès | virologique | et | des | patients | en | échec |
|--------|--------------------|--------|----------|----|--------|-------------|----|-----|----------|----|-------|
| | virologique | | | | | | | | | | 80 |
| 7. | Discussion | | | | | | | | | | 81 |
| 8. | Conclusion et pers | specti | ves | | | | | | | | 90 |
| Annexe | es | | | | | | | | | | 92 |
| Référe | nces | | | | | | | | | | 100 |

Liste des abréviations

Ac Anticorps

ADN Acide désoxyribonucléique

Ag p24 Antigène p24

ANRS Agence nationale de recherches sur le SIDA et les hépatites virales

Anti-CCR5
ARN
Acide ribonucléique
ARNm
ARN messager
ATV / RTV
Artagoniste du CCR5
Acide ribonucléique
ARN messager
Atazanavir/Ritonavir

AZT Zidovudine

CCR5 Récepteur aux chimiokines de motif CC de type 5

CDC Center for disease control

CMV Cytomégalovirus

CPA Cellule présentatrice d'antigène CRF Circulating recombinant form

CV Charge virale VIH

CXCR4 Récepteur aux chimiokines de motif CXC de type 4

DC-SIGN Dendritic cell specific intracellular adhesion molecule 3 (ICAM-3) grabbing

non integrin

DDI Didanosine

DRV / RTV Darunavir/Ritonavir
EBV Epstein-Barr virus

EFV Efavirenz

ELISA Enzyme-linked immunosorbent assay

FTC Emtricitabine
Gp Glycoprotéine

HAS Haute autorité de santé
HLA Human leukocyte antigen
IF Inhibiteur de la fusion

IFN Interféron
IL Interleukine

INI Inhibiteur de l'intégrase

INNTI Inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase

INTI Inhibiteur nucléosidique/nucléotidique de la reverse transcriptase

IP Inhibiteur de la protease

LEDGF Lens epithelium-derived growth factor

LPV / RTV Lopinavir/Ritonavir
LT CD4+ Lymphocyte T CD4+
LT CD8+ Lymphocyte T CD8+
LTR Long terminal repeat

MALT Mucosae associated lymphoid tissue MIP Macrophage inflammatory protein

MVC Maraviroc

NF-KB Nuclear factor-kappa B

NK Natural-killer cell
NKT Natural-killer T cell

NVP Névirapine

PCR Polymerase chain reaction

RAL Raltégravir RPV Rilpivirine

RT Reverse transcriptase

SIDA Syndrome d'immunodéficience acquise

3TC Lamivudine TDF Ténofovir

TDR Test de dépistage rapide
TNF Tumor necrosis factor

VIH Virus de l'immunodéficience humaine

WB Western-blot

1. Introduction

La primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) correspond à la période d'invasion de l'organisme par le virus dans les premières semaines suivant la contamination. Il s'agit d'une phase importante de la maladie, au cours de laquelle les défenses immunitaires antivirales se mettent en place et le réservoir viral se constitue.

En 2012, seuls 12% des nouveaux cas d'infection par le VIH déclarés en France ont été diagnostiqués au stade de primo-infection [1]. Cette faible proportion est due notamment à la faible spécificité des symptômes de la primo-infection par le VIH et aux limites du diagnostic sérologique qui peut être mis en défaut lorsque l'infection est très récente.

A ce jour, il n'existe aucun essai thérapeutique prospectif et randomisé ayant démontré un bénéfice clinique, immunologique ou sur le réservoir viral, d'un traitement antirétroviral instauré précocement, au moment de la primo-infection par le VIH.

Cependant, plusieurs arguments forts justifient le consensus actuel en faveur de l'instauration d'un traitement antirétroviral à ce stade de la maladie [2].

Les bénéfices de ce traitement sont avant tout individuels : le traitement antirétroviral permet la diminution de la sévérité clinique et réduit la durée de la primo-infection [3], il préserve la fonction immune [4] et limite la constitution du réservoir [5, 6]. Le groupe d'experts français a donc recommandé l'instauration d'un traitement antirétroviral pour toute primo-infection par le VIH, indépendamment de la présence de symptômes, du nombre de lymphocytes T CD4+ (LT CD4+) et de la charge virale VIH (CV) plasmatique [2].

Quant au choix de la combinaison antirétrovirale, les recommandations des experts se basent sur des études portant sur des patients naïfs de traitement, inclus à tous les stades de la maladie puisqu'il n'existe aucune étude de niveau de preuve élevé portant spécifiquement sur les patients en primo-infection.

L'objectif de ce travail a donc été de collecter des données cliniques, virologiques, immunologiques et thérapeutiques de patients présentant une primo-infection par le VIH afin, d'une part, de comparer l'efficacité virologique de différents schémas antirétroviraux instaurés pendant cette phase de la maladie, et d'autre part, de déterminer les facteurs prédictifs de l'échec virologique après 6 mois de traitement.

2. Généralités sur le VIH

2.1. Epidémiologie

2.1.1. Epidémiologie mondiale

En 2012, d'après le rapport ONUSIDA [7], 35,3 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde et pour la majorité en Afrique Subsaharienne. Ce chiffre était en augmentation par rapport aux années précédentes, en lien avec l'augmentation du nombre de personnes recevant un traitement antirétroviral.

En revanche, le nombre de nouvelles infections était en recul de 33 % par rapport à 2001 (3,4 millions en 2001 versus 2,3 millions en 2012).

Les décès liés au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) enregistraient également une baisse, passant de 2,3 millions en 2005 à 1,6 million en 2012.

2.1.2. Epidémiologie française

En 2010, en France, le nombre de personnes vivant avec le VIH était estimé à 149 900 [1].

Ce nombre augmente régulièrement du fait, d'une part de la réduction de la mortalité liée à la maladie depuis l'introduction des thérapies antirétrovirales efficaces et d'autre part, à cause des nouvelles contaminations.

En 2012, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués, estimé à partir des déclarations obligatoires était de 6 372. Il s'agissait le plus souvent d'hommes (69 %), âgés de 25 à 49 ans (70 %) et d'origine française (54 %). Les rapports hétérosexuels étaient le mode de contamination rapporté le plus fréquent (56 %) devant la contamination par rapport homosexuel masculin (42 %).

Le diagnostic était posé dans 42 % des cas au stade asymptomatique de la maladie et dans 13 % des cas au stade SIDA [1].

L'institut nationale de veille sanitaire estime que parmi les personnes vivant avec le VIH, 29 000 (19 %) ignoreraient leur statut [8]. Ne recevant aucun traitement antirétroviral, ces personnes contribueraient à la pérennisation de l'épidémie.

2.2. Physiopathologie

2.2.1. Caractéristiques du virus du VIH

2.2.1.1. Classification du virus

Le virus du VIH appartient à la famille des rétrovirus et à la sous-famille des lentivirus.

Les rétrovirus sont définis par leur mode de réplication. Il s'agit de virus à ARN. Leur génome est constitué de 2 copies d'ARN simple brin. Cet ARN sera transcrit en ADN double brin grâce à l'enzyme caractéristique de cette famille, la reverse transcriptase (RT), avant d'être intégré dans le génome de la cellule hôte [9].

Les lentivirus ont pour caractéristiques de détruire les cellules qu'ils infectent et d'entrainer des affections d'évolution lente.

2.2.1.2. Structure du virus

Le VIH est une particule sphérique qui mesure entre 90 et 120 nanomètres de diamètre. Il est composé de plusieurs structures : l'enveloppe, la matrice et la nucléocapside.

a. L'enveloppe

Elle est formée d'une bicouche lipidique jonchée de spicules formés des glycoprotéines (gp) de surface gp120 et transmembranaire gp41. La bicouche lipidique provient de la membrane cytoplasmique de la cellule infectée. La gp41 traverse la bicouche lipidique et permet l'ancrage du virus à la cellule cible et la gp120 permet la fixation de celui-ci sur les récepteurs des cellules cibles.

b. La matrice

Immédiatement sous l'enveloppe, se trouve la matrice composée de la protéine p17 et plus en profondeur, la protéine p6. La protéase, enzyme virale qui participe à la maturation des virions, est située entre cette matrice et la nucléocapside.

c. La nucléocapside

La nucléocapside, de forme conique, est constituée de la protéine p24, la plus abondante des protéines virales. Elle contient deux enzymes virales, la RT et l'intégrase. Le génome viral s'y trouve également, lié à la protéine p7.

2.2.1.3. Structure du génome viral

Le génome viral est constitué de 2 copies d'ARN simple brin, d'environ 9 200 nucléotides, à polarité positive. Il est composé de 3 gènes fondamentaux, communs aux rétrovirus : *gag*, *pol* et *env*. Ces gènes codent respectivement pour les protéines de la nucléocapside, les 3 enzymes virales nécessaires à la réplication et les glycoprotéines d'enveloppe.

Le génome du VIH, sous sa forme d'ADN proviral, présente à chacune de ses extrémités une même séquence de taille variable appelée long terminal repeat (LTR). Ces séquences LTR sont des régions non codantes, mais elles contrôlent l'intensité de l'expression des gènes viraux. Elles jouent un rôle essentiel dans l'intégration du provirus et dans sa transcription. Le VIH a une organisation génomique complexe du fait de la présence de gènes supplémentaires : les gènes *tat* et *rev*, qui codent pour des protéines de régulation de l'expression des protéines virales et les gènes *vif*, *vpr*, *vpu* et *nef*, qui codent pour des protéines dites accessoires [10].

2.2.1.4. Variabilité génétique

a. Concept

Les virus VIH sont génétiquement très variables. Ils sont classés en deux types : VIH-1 et VIH-2, eux-mêmes, subdivisés en groupes puis en sous-types, au sein desquels, il existe de nombreuses formes recombinantes.

La variabilité génétique du virus est due aux erreurs de la RT [11] et aux recombinaisons génétiques survenant lorsqu'une cellule cible est infectée par plusieurs virus simultanément [12]. En raison d'une production virale d'environ 10¹⁰ virions par jour, des millions de variants sont donc produits chaque jour chez le sujet infecté.

Au sein d'un même individu infecté, on met en évidence une population virale évoluant de façon dynamique tout au long de l'infection, témoignant de la variabilité très importante du VIH. Les nouveaux variants générés, appelés quasi-espèces, sont sélectionnés en fonction de leur adaptation à l'environnement cellulaire, à la pression de sélection exercée par le système immunitaire et éventuellement à celle des traitements antirétroviraux. Les pressions de sélection

pouvant différer d'un compartiment à l'autre de l'organisme, l'évolution des populations virales chez un même patient peut se faire de façon indépendante entre deux compartiments [13].

b. Le VIH-1

Le VIH-1 se caractérise par sa très grande variabilité génétique ayant conduit à une classification en quatre groupes : M, N, O et P [14, 15].

Le groupe M (« Major ») est responsable de la pandémie actuelle. L'Afrique centrale est l'épicentre de l'infection à VIH-1 du groupe M [14]. Il comporte actuellement 9 sous-types désignés par des lettres (A, B, C, D, F, G, H, J et K) [16] et des sous-sous-types désignés par des chiffres (A1 à A4, F1 et F2). L'analyse de génomes entiers a permis de mettre en évidence des virus recombinants provenant de sous-types différents qui sont nommés circulating recombinant form (CRF). Plus de 40 CRF ont été décrits à ce jour [17].

Le sous-type C est majoritaire dans le monde (50 %) tandis que le sous-type B est majoritaire en France.

Le groupe O est plus rare et principalement isolé chez des patients vivant en Afrique centrale (Cameroun, Gabon et Guinée équatoriale). Au sein de ce groupe, il existe une forte variabilité génétique. Les 3 sous-types définis (O:A, O:B, O:C) regroupent de nombreux virus variables entre eux [18].

Le groupe N, décrit en 1998 et identifié au Cameroun, est très rare [19].

Le groupe P a été identifié au laboratoire du CHU de Rouen chez une patiente Camerounaise âgée de 62 ans [15]. Seuls 2 cas ont été décrits [15, 20].

c. Le VIH-2

Le VIH-2 présente un potentiel évolutif plus lent que le VIH-1 [21]. Ce virus diffère par son génome et ses caractéristiques phylogéniques. Il est génétiquement très proche du virus de l'immunodéficience simienne. Il est moins répandu que le VIH-1 et se localise surtout en Afrique de l'Ouest.

Il est classé en 8 groupes (A à H) et seuls les groupes A et B sont épidémiques.

En France, en 2012, le VIH-2 ne représentait que 1 % des nouveaux cas diagnostiqués, principalement chez des personnes nées en Côte-d'Ivoire ou au Sénégal [1].

2.2.2. Cycle de réplication virale

Le virus du VIH utilise l'appareil de biosynthèse de la cellule hôte pour accomplir les différentes étapes de son cycle de réplication.

Le cycle de multiplication virale du VIH se décompose en deux grandes phases comprenant chacune plusieurs étapes [22-24] :

- une phase pré-intégrative qui comprend l'entrée du virus dans la cellule hôte, la transcription inverse et l'intégration,
- une phase post-intégrative qui comprend la transcription de l'ADN intégré, la traduction en protéines virales, l'assemblage, le bourgeonnement et la maturation des nouveaux virions formés.

2.2.2.1. La reconnaissance de la cellule hôte et l'entrée du virus

La glycoprotéine de surface gp120 du virus se fixe sur le récepteur CD4 exprimé à la surface de la cellule cible. Cette interaction modifie la conformation de la gp120 et celle du récepteur CD4. Ceci conduit à la présentation de la boucle V3 de la gp120 à la surface du LT CD4+. Cette boucle V3 possède la particularité de se fixer sur les récepteurs aux chimiokines cellulaires CCR5 et/ou CXCR4, qui sont les co-récepteurs du virus.

Dans l'histoire naturelle de l'infection, les virus récemment transmis utilisent dans leur grande majorité la molécule CCR5. Au cours de la progression de la maladie, les virus qui utilisent CXCR4 émergent chez environ 50 % des patients. Cette modification du tropisme viral est associée à une augmentation de la virulence et représente un paramètre défavorable dans la progression de la maladie.

La fixation aux co-récepteurs engage la gp41 dans la membrane cellulaire et permet le rapprochement des membranes virales et cellulaires puis leur fusion. Cette fusion est suivie de la libération de la capside virale dans le cytosol de la cellule cible.

2.2.2.2. La transcription inverse de l'ARN en ADN et l'intégration de l'ADN

Après la libération du génome viral dans le cytosol, la RT initie la synthèse d'ADN double brin à partir de l'ARN viral.

Cet ADN, appelé ADN proviral, pénètre dans le noyau de la cellule par transport actif à travers les pores nucléaires. Dans le noyau, l'ADN proviral et l'intégrase entrent en contact avec la chromatine de la cellule hôte. La protéine nucléaire LEDGF joue un rôle majeur dans l'intégration de l'ADN viral puisqu'elle permet la liaison de l'intégrase avec l'ADN cellulaire et influence le choix du site d'intégration. En sa présence, l'ADN proviral est intégré préférentiellement dans les unités de transcription actives, favorisant ainsi l'expression du provirus [25, 26].

2.2.2.3. Transcription et traduction

Une fois le génome viral intégré dans l'ADN de la cellule hôte, son expression est régulée par le promoteur viral localisé dans la séquence LTR de son génome. Ce promoteur comprend des sites de liaisons pour de nombreux facteurs de transcription dont NF-KB, qui permettent l'initiation de la transcription de l'ADN viral.

Cette transcription se déroule ensuite grâce à une enzyme de l'hôte, l'ARN polymérase II. L'efficacité de la transcription est contrôlée notamment, par la protéine de régulation virale *tat*. L'ARN messager (ARNm) viral migre ensuite du noyau vers le cytoplasme cellulaire, où il sera épissé en plusieurs ARNm.

Ces ARNm transcrits seront dans un premier temps traduits en protéines régulatrices : *tat, nef* et *rev.* Puis, sous l'action de ces protéines régulatrices virales, les ARNm non épissés et les ARN génomiques produits seront exportés vers le cytoplasme aboutissant ainsi à la synthèse des protéines de structure (*gag/pol et env*), à l'assemblage et à la libération des virions.

2.2.2.4. L'assemblage, la maturation et la libération des virions

Toutes les informations nécessaires à l'assemblage de la particule virale résident dans la polyprotéine gag qui contient matrice, capside et nucléoprotéine. Grâce à une ancre lipidique située sur son extrémité N-terminale, celle-ci s'attache au niveau du feuillet interne de la membrane plasmique de la cellule hôte. Ces molécules gag interagissent entre elles pour former un treillis protéique responsable du bourgeonnement des virions. Lors du

bourgeonnement, l'ARN génomique est lié à l'extrémité C-terminale de la polyprotéine *gag* permettant son incorporation dans la particule. Les virions néoformés sont immatures et non infectieux.

Dans un second temps, à l'intérieur du virion, la protéase virale clive *gag* en un jeu de plusieurs protéines de structures qui se réarrangent pour former les différentes couches du virion mature : la protéine de matrice reste attachée au feuillet interne de l'enveloppe virale, les nucléoprotéines s'associent au génome viral pour former la nucléocapside et les protéines p24 s'assemblent et forment la capside. Le virion est alors mature et infectant.

2.2.3. Les cellules cibles de l'infection par le VIH

Les cellules cibles du VIH doivent exprimer à leur surface la molécule CD4. Ce récepteur CD4 présente en effet, une forte affinité pour la gp120. Ainsi, les principales cibles du virus sont les LT CD4+, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et les cellules de la microglie cérébrale.

2.2.3.1. Les lymphocytes T CD4+

La grande majorité de la réplication virale a lieu dans les LT CD4+, qui se localisent dans les organes lymphoïdes.

L'infection d'un LT CD4+ par le VIH a plusieurs conséquences : une diminution de ses capacités fonctionnelles, une activation de processus internes entrainant son apoptose et une activation du système immunitaire qui, ne reconnaissant plus cette cellule, la détruit.

C'est cette destruction des LT CD4+ qui conduit progressivement à l'immunodépression de l'hôte.

2.2.3.2. Les cellules dendritiques

Elles sont présentes dans la peau (cellules de Langerhans), le thymus et dans tous les organes lymphoïdes secondaires. Elles jouent un rôle essentiel lors de la reconnaissance d'un antigène au cours d'une réponse immune primaire en le présentant aux lymphocytes T naïfs.

La cellule dendritique est capable de lier le VIH, grâce à sa molécule DC-SIGN, de le transporter des muqueuses aux ganglions lymphatiques et de le transférer aux lymphocytes T [27], jouant un rôle important d'amplification et de diffusion, notamment au moment de la primo-infection.

2.2.3.3. Les cellules de la lignée monocytaire

On les retrouve dans le sang sous forme de monocytes et dans les tissus sous forme de macrophages. Les monocytes sont des cellules mobiles, capables de se différencier en phagocytes : macrophages, microgliocytes et ostéoclastes. Ils possèdent des récepteurs spécifiques aux immunoglobulines et au complément. Ces cellules sont également capables de présenter l'antigène aux lymphocytes T.

Les macrophages infectés par le virus développent un dysfonctionnement de la phagocytose. Dès la primo-infection, le VIH entre dans le système nerveux central où son principal réservoir cellulaire est constitué de monocytes, de macrophages et de cellules de la microglie.

2.2.4. Mode de contamination

Le VIH est isolé dans le sperme, les sécrétions vaginales, le sang, le lait maternel, le liquide pleural, amniotique, broncho-alvéolaire et céphalo-rachidien. Ainsi les 3 principaux modes de contamination du VIH sont les rapports sexuels, la transmission sanguine et la transmission materno-fœtale.

Le principal facteur de risque de transmission virale est le niveau de la CV dans le liquide biologique contaminant : plus il est élevé, plus le risque de contamination est important.

2.2.4.1. Transmission sexuelle

C'est le mode de transmission de l'infection par le VIH le plus répandu dans le monde : 85 à 90 % des infections par le VIH ont été acquises à l'occasion de rapports sexuels non protégés. Le niveau de CV dans les sécrétions génitales étant corrélé à la CV plasmatique, le risque de contamination est particulièrement élevé lors de la primo-infection [28], période au cours de laquelle, la CV est particulièrement élevée.

2.2.4.2. Transmission par le sang et ses dérivés

La transmission par voie sanguine est liée à l'usage de drogues par voie veineuse, à la transfusion de produits dérivés du sang et aux accidents d'exposition au sang chez les professionnels de santé.

Actuellement, le nombre de découvertes d'infection par le VIH chez les toxicomanes est très faible (120 à 140 par an), soit 2 % de l'ensemble des découvertes de séropositivité [1].

2.2.4.3. Transmission materno-fœtale

La transmission materno-fœtale du VIH peut se produire pendant le dernier trimestre de la grossesse, au moment de l'accouchement, en lien avec le passage de l'enfant dans la sphère génitale maternelle et l'augmentation des échanges sanguins pendant le travail, et au cours de l'allaitement.

En France, le taux de transmission materno-fœtale est de 0,54 % [2].

La prévention repose sur :

- le traitement systématique des femmes en âge de procréer ou au moins pendant la grossesse,
- la césarienne programmée, en fonction du niveau de la CV plasmatique à 34-36 semaines d'aménorrhée,
- le traitement prophylactique systématique du nouveau-né,
- l'allaitement artificiel.

2.3. Evolution de la maladie

2.3.1. Classification de l'infection à VIH

En l'absence de traitement antirétroviral, la quasi-totalité des patients infectés par le VIH évolue vers le SIDA et le décès. Ce syndrome regroupe l'ensemble des manifestations opportunistes infectieuses ou tumorales, liées à l'immunodépression cellulaire. Le niveau d'immunodépression conditionne le risque de survenue et le type de manifestations opportunistes.

La classification du Center for Disease Control and Prévention (CDC), fondée sur la présentation clinique et le nombre de LT CD4+ permet de définir 9 stades de sévérité croissante (Tableaux 1 et 2) [29].

Tableau 1. Classification du CDC [29]

| | | Catégories Cliniques | |
|-----------------------------|-----------------------------------|---|-----------|
| Nombres de LT CD4+ | A Asymptomatique, primo-infection | B Symptomatique sans critères (A) ou (C) | C SIDA |
| ≥ 500 / mm ³ | A1 | B1 | C1 |
| 200 - 499 / mm ³ | A2 | B2 | C2 |
| < 200 / mm ³ | A3 | ВЗ | C3 |

Stade A

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, en l'absence de critère B ou C

Infection VIH asymptomatique

Lymphadénopathies généralisées persistantes

Primo-infection symptomatique

Stade B

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH n'appartenant pas à la catégorie C. La liste n'est pas limitative

Angiomatose bacillaire

Candidose oropharyngée récidivante

Candidose vaginale persistante ou récidivante

Dysplasie du col de l'utérus (modérée ou grave), carcinome in situ

Syndrome "constitutionnel": fièvre (> 38,5 °C) ou diarrhée > à 1 mois

Leucoplasie orale chevelue

Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome

Purpura thrombocytopénique idiopathique

Neuropathie périphérique

Stade C

Cette catégorie correspond à la définition du SIDA chez l'adulte.

Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C.

Candidose bronchique, trachéale, pulmonaire ou œsophagienne

Cancer invasif du col

Coccidioidomycose disséminée ou extrapulmonaire

Cryptococcose extrapulmonaire

Cryptosporidiose accompagnée de diarrhées pendant plus d'1 mois

Infection à CMV (rétinienne ou viscérale)

Encéphalite à VIH

Infection herpétique avec ulcérations cutanées chroniques > 1 mois ou ulcérations

bronchiques, pulmonaires ou œsophagiennes

Histoplasmose disséminée ou extrapulmonaire

Isosporidiose intestinale chronique (> à 1 mois)

Maladie de Kaposi

Lymphome

Mycobactériose atypique généralisée

Infection à Mycobacterium tuberculosis quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire)

Pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*

Pneumopathie bactérienne récurrente

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Septicémie à Salmonella non Typhi récurrente

Toxoplasmose cérébrale

Syndrome cachectique

2.3.2. Evolution de la maladie

Après la phase de primo-infection, les manifestations cliniques régressent. Toutefois, la réplication virale persiste, en particulier dans les organes lymphoïdes, aboutissant à une lymphopénie T CD4+ de plus en plus profonde. Cette phase asymptomatique dure en moyenne de 7 à 10 ans. Les manifestations opportunistes, infectieuses ou tumorales peuvent apparaître lorsque le taux de LT CD4+ passe sous le seuil de 200/mm³. Les symptômes dus à ces pathologies réalisent les manifestations cliniques du SIDA.

Le niveau d'immunodépression conditionne le risque de survenue et le type de ces manifestations.

A ce stade de la maladie et sans traitement adapté, l'évolution naturelle de la maladie conduit au décès du patient.

Dans les pays où les traitements antirétroviraux sont disponibles, ces infections sont devenues beaucoup plus rares. En 2011, en France, 1,1 % des patients dépistés positifs pour le VIH l'étaient au stade SIDA [1].

Aujourd'hui, les patients infectés par le VIH vieillissent et la morbidité actuelle est moins liée aux pathologies opportunistes qu'aux affections cardiovasculaires [30], aux troubles métaboliques [31], aux cancers non classant SIDA [32] et aux troubles cognitifs liés au VIH [33].

En 2010, le décès des patients infectés par le VIH était causé par le SIDA dans 25 % des cas, par les cancers non liés au VIH ni aux hépatites dans 22 % des cas. Les hépatopathies, les pathologies cardio-vasculaires et les infections non classant SIDA étaient chacune responsables de 10 % des décès [34].

2.4. Diagnostic de l'infection par le VIH

2.4.1. Diagnostic indirect

Le diagnostic sérologique de l'infection par le VIH repose sur la détection d'anticorps (Ac) dirigés contre le virus, dans le sérum du patient.

Ces techniques de détection sont classées en deux catégories : les tests de dépistage servant à déceler les personnes qui présentent une infection par le VIH et les tests de confirmation.

2.4.1.1. Tests de dépistage

a. Test ELISA

Le test ELISA est une méthode immuno-enzymatique qui repose sur la réalisation et la détection d'une réaction antigène-anticorps.

Les tests mixtes combinés de 4ème génération (« combo » ou « combi ») sont largement répandus, et ceux aujourd'hui recommandés par la haute autorité de santé (HAS). Ils combinent le test ELISA qui détecte les anticorps anti-VIH-1 (groupe M et O) et anti-VIH-2 et la détection de l'antigène p24 (Ag p24), permettant un dépistage plus précoce de l'infection par le VIH que le test ELISA réalisé seul [35-38].

Une étude portant sur 64 primo-infections ou infections VIH très récentes a montré que 89 % d'entre elles étaient détectées par un test de 4^{ème} génération contre seulement 42 % avec un test de 3^{ème} génération et 13 % avec un test de 1^{ère} ou 2^{ème} génération [39].

b. Test de dépistage rapide (TDR)

Le TDR se réalise sur sang total, plasma ou sérum, au moyen d'un réactif à lecture subjective et délivre un résultat en moins de 30 minutes.

Il est moins sensible que le test ELISA combiné et doit donc toujours être confirmé par un test de confirmation.

2.4.1.2. Tests de confirmation

c. Le western-blot (WB)

C'est la technique de confirmation de référence.

Les protéines virales vont être séparées les unes des autres par électrophorèse, avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. La présence d'anticorps dirigés contre une protéine virale donnée est révélée par une réaction immuno-enzymatique qui matérialise la position de la protéine sous la forme d'une bande colorée.

Un des intérêts de ce test est le diagnostic de la primo-infection par le VIH sur la base de profils incomplets compatibles.

Le résultat est négatif en l'absence de toute bande.

Le WB est positif s'il montre au minimum 2 anticorps dirigés contre 2 protéines d'enveloppe (gp41, gp120, gp160), associés au minimum à un anticorps, dirigé contre soit une protéine codée par le gène gag (p24, p55, p17) soit une enzyme codée par le gène pol (p66, p32, p51). Le résultat est probable si un anticorps anti-gp160 et un anticorps anti-p24 sont retrouvés ou si 2 anticorps dirigés contre des protéines d'enveloppe sont identifiés [40, 41].

2.4.2. Diagnostic direct

2.4.2.1. Quantification de l'ARN viral plasmatique

La CV plasmatique est le reflet de la multiplication active du virus dans l'organisme.

Elle est quantifiée par PCR. Elle s'exprime en copies/ml ou sous forme de logarithme décimal. Une variation de la CV plasmatique n'est significative que si elle atteint un facteur 3 en expression arithmétique ou 0,5 log₁₀ en expression logarithmique.

Elle fait partie du bilan trimestriel et permet le suivi des personnes vivant avec le VIH.

2.4.2.2. Détection de l'antigène p24

Les antigènes viraux circulants correspondent aux protéines virales libres. Les tests de dépistage combinés détectent l'Ag p24 mais cette détection doit être confirmée par un test de neutralisation pour exclure un éventuel faux positif.

La recherche spécifique de l'Ag p24 est utile pour le diagnostic de primo-infection par le VIH, notamment lorsque les anticorps anti-VIH ne sont pas encore détectables.

2.4.2.3. Isolement du VIH en culture

La culture virale est une technique fastidieuse et coûteuse, ne se pratiquant que dans des laboratoires hautement sécurisés.

In vitro, une co-culture est réalisée à partir de cellules mononuclées du patient suspecté d'infection et de cellules mononuclées provenant d'un sujet sain servant de support à la multiplication virale. La mise en évidence, au bout de quelques semaines, d'une activité « reverse transcriptase » ou de la présence d'Ag p24 dans le surnageant de culture témoigne de la présence du VIH.

2.4.2.4. Détection de l'ADN viral

Différentes techniques de biologie moléculaire permettent de détecter les acides nucléiques viraux. L'amplification génique par PCR permet de détecter l'ADN proviral intégré dans l'ADN cellulaire de l'hôte et après une étape supplémentaire de transcription inverse, l'ARN génomique contenu dans les particules virales.

2.4.3. Tests de résistance aux antirétroviraux

Il est actuellement recommandé d'effectuer des tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux au moment du diagnostic de l'infection par le VIH, avant l'instauration d'un traitement antirétroviral, ou encore en cas d'échappement thérapeutique.

L'étude de la résistance des antirétroviraux s'effectue par amplification génique des régions cibles de la thérapeutique (transcriptase inverse, protéase, intégrase), puis par détermination de la séquence nucléotidique, dans le but de mettre en évidence des mutations responsables d'une diminution de la sensibilité aux molécules antirétrovirales.

Actuellement, les principales mutations associées à la résistance de chaque molécule antirétrovirale sont connues et ces tests génotypiques font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH. L'agence nationale de recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) met à disposition un algorithme d'interprétation des tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux, régulièrement mis à jour, afin d'aider dans le choix et le suivi du traitement antirétroviral (Annexe 1).

2.4.4. Cadre légal du diagnostic de l'infection par le VIH

Suite aux recommandations de la HAS en octobre 2008 [42], un arrêté publié le 28 mai 2010 [43] a défini les conditions du dépistage de l'infection par le VIH. Le principe général est celui d'une stratégie en 2 temps avec une analyse de dépistage suivie d'une confirmation.

L'analyse de dépistage est réalisée avec un test combiné de 4ème génération.

Un test de confirmation par WB doit être réalisé sur le premier échantillon, lorsque le test combiné est positif. (Figure 1)

Un second prélèvement sanguin de contrôle doit être réalisé afin d'écarter toute erreur d'identification

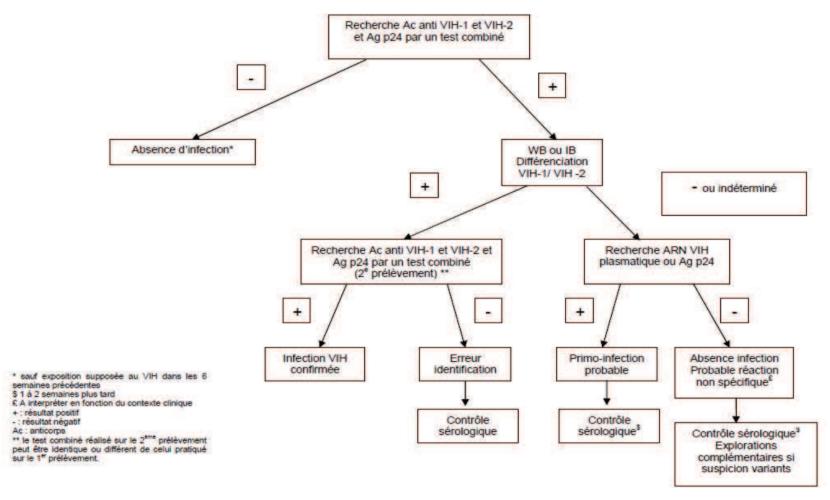


Figure 1. Algorithme de dépistage de l'infection par le VIH, d'après la HAS [42]

3. La primo-infection par le VIH

3.1. Epidémiologie de la primo-infection par le VIH

3.1.1. Données générales françaises

En 2012, seuls 12 % des nouveaux cas d'infection par le VIH déclarés en France ont été diagnostiqués au stade de primo-infection [2]. La fréquence du diagnostic à ce stade n'a que très faiblement augmenté entre 2003 et 2012 (8 % en 2003 versus 12 % en 2012) [44]. En Haute-Normandie, le nombre de diagnostics d'infection par le VIH au stade de primo-infection a doublé entre 2003 et 2011 (5 % en 2003-2006 versus 11 % en 2007-2011) [45].

En France, la cohorte PRIMO [46] collige les primo-infections par le VIH déclarées depuis 1996 permettant une meilleure connaissance de la population diagnostiquée et de ce stade de la maladie. Il s'agit d'hommes dans 84,5 % des cas. L'âge médian des patients s'élève à 35 ans. L'origine caucasienne est majoritaire (85,4 %), loin devant l'origine africaine (14,8 %). Le mode de contamination le plus fréquemment notifié par les patients diagnostiqués au stade de primo-infection reste les rapports homosexuels masculins (68,9 %) puis les rapports hétérosexuels (25,1 %) et dans une moindre mesure, l'usage de drogues par voie intraveineuse (0,2 %). Le diagnostic de primo-infection par le VIH est également plus fréquent en milieu urbain [1].

La proportion de diagnostics précoces est plus importante chez les homosexuels masculins. Une étude récente a montré que les personnes les plus fréquemment dépistées dès la primo-infection étaient les homosexuels masculins (20 % des nouveaux diagnostics dans ce groupe), alors que le dépistage était plus tardif chez les hétérosexuels nés en France ou nés à l'étranger dont respectivement 9 % et 3 % seulement étaient dépistés dès la primo-infection. Les homosexuels masculins, particulièrement sensibilisés à la nécessité du dépistage du VIH, y ont plus fréquemment recours, permettant un plus grand nombre de diagnostics et surtout un diagnostic plus précoce de l'infection [47].

3.1.2. Clusters de transmission du virus du VIH

Le rôle de la primo-infection par le VIH dans la propagation de la pandémie a été suspecté dès le début de l'épidémie. Plusieurs travaux ont essayé de le démontrer, notamment par la réalisation d'analyse phylogénétique. L'objectif était de mettre en évidence que l'infection par le VIH survenait au sein de groupes d'individus partageant des séquences génétiques virales liées. Ainsi, une étude a montré qu'environ 13 % des patients diagnostiqués au stade de primo-infection par le VIH étaient impliqués dans des chaînes de transmission du virus comportant d'autres sujets en primo-infection [46]. Les résultats montraient l'existence de clusters ou groupes de virus génétiquement liés. Les virus d'un même cluster ont été considérés comme faisant partie d'une même chaîne de transmission et le nombre moyen de patients par cluster était de 2,44. Les clusters impliquaient plus fréquemment les hommes jeunes, contaminés par rapport homosexuel, ayant eu plusieurs partenaires sexuels dans les 6 derniers mois et ayant réalisé davantage de tests de dépistage du VIH. Cette étude révélait que 49 % des patients impliqués dans ces chaînes de transmission étaient suivis à Paris et sa région et deux tiers des clusters comprenaient exclusivement des patients suivis dans une même région [6].

La primo-infection par le VIH semble jouer un rôle significatif dans la diffusion de l'épidémie, notamment dans certaines populations. Ce constat confirme l'intérêt d'intensifier le dépistage des populations à risque et apporte un argument supplémentaire sur la nécessité d'initier un traitement antirétroviral précoce, notamment au cours de la primo-infection.

3.2. Manifestations cliniques

La primo-infection par le VIH est symptomatique dans 53 à 93 % des cas [48].

Les premiers symptômes surviennent, en moyenne, 10 à 15 jours après la contamination (extrêmes : 5-30 jours) [49].

La présentation clinique ne diffère pas selon le mode de contamination [50]. Les symptômes durent de quelques jours à 2 mois, en moyenne 15 jours. La durée de la primo-infection dépend de la nature et de la sévérité des symptômes [51-54].

La première description clinique de primo-infection par le VIH a été rapportée par Cooper et *al.* [51] qui décrivaient des symptômes peu spécifiques et s'apparentant à un syndrome mononucléosique.

3.2.1. Manifestations générales

La fièvre est présente dans 50 % à 90 % des cas. Les symptômes associés le plus fréquemment sont les sueurs, les malaises, les myalgies, les arthralgies, les céphalées, l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement et l'odynophagie [49, 55].

Des adénopathies apparaissent dans plus de la moitié des cas, souvent de façon retardée, au cours de la deuxième semaine d'évolution. Elles sont le plus souvent généralisées, indolores et régressent lentement en quelques semaines mais peuvent parfois persister plusieurs mois [49, 52, 53].

3.2.2. Manifestations cutanéo-muqueuses

La plus fréquente des manifestations cutanéo-muqueuses est la pharyngite. Elle est présente dans deux tiers des cas, associant une odynophagie et un pharynx hyperhémié. Parfois, il peut s'agir d'une véritable angine érythémateuse, érythémato-pultacée ou pseudo-membraneuse, comparable à celle de la mononucléose infectieuse.

L'éruption cutanée caractéristique est composée de lésions maculo-papuleuses, non prurigineuses, inférieure à 1 cm de diamètre. Elle est localisée, de façon symétrique, préférentiellement sur le tronc et le visage mais peut également s'étendre aux membres et aux extrémités. Elle survient dans plus de la moitié des cas, persiste de 1 à 3 semaines, généralement plus longtemps que l'éruption rencontrée dans la mononucléose infectieuse [49, 51-53].

Certains patients présentent des ulcérations rondes et bien délimitées avec parfois un caractère exsudatif au niveau des muqueuses de la cavité orale, génitale ou anale. Celles-ci ne sont décrites que lors des contaminations sexuelles [53, 56].

3.2.3. Manifestations digestives

Les symptômes digestifs sont moins fréquents (un tiers des cas) mais plus spécifiques puisqu'ils ne sont pas retrouvés dans le syndrome mononucléosique. Il s'agit de douleurs abdominales, de diarrhées, de nausées et de vomissements. Une lymphopénie T CD4+ transitoire, inférieure à 200/mm³ peut favoriser la survenue d'une candidose orale voire œsophagienne, généralement spontanément résolutive en fin de primo-infection [57, 58].

3.2.4. Manifestations neurologiques

La céphalée représente le symptôme neurologique le plus fréquent. Plus rarement, un tableau clinique de méningite, de méningo-encéphalite, d'atteinte neurogène périphérique (polyradiculonévrite aiguë, mononévrite aiguë) [59, 60] ou médullaire [61] peut survenir au cours de la primo-infection.

3.3. Manifestations biologiques

3.3.1. Manifestations hématologiques

La thrombopénie est la plus fréquente des anomalies biologiques de la primo-infection par le VIH. Elle est présente dans 75 % des cas. Elle est modérée et le plus souvent sans conséquence clinique [49, 52].

Pendant les 10 premiers jours de la primo-infection, il existe une lymphopénie profonde mais transitoire, portant sur toutes les sous-populations lymphocytaires. Puis, au cours de la 2ème semaine, un syndrome mononucléosique apparait (hyperlymphocytose faite de grands lymphocytes hyperbasophiles). Cette hyperlymphocytose ne concerne que les lymphocytes T CD8+ (LT CD8+). Les LT CD4+, quant à eux, continuent de décroitre, conduisant à l'inversion du rapport CD4+ / CD8+ [62-64].

Ainsi, le taux de LT CD4+ peut être aussi bas que celui des patients au stade SIDA expliquant la survenue de manifestations opportunistes, notamment la candidose orale ou œsophagienne au stade de primo-infection [65].

3.3.2. Manifestations hépatiques

Dans près de la moitié des cas, il existe une hépatite aiguë cytolytique anictérique, généralement asymptomatique. Celle-ci régresse en quelques semaines [49, 53].

3.4. Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels de la primo-infection par le VIH sont les autres primo-infections associées à un syndrome mononucléosique : la primo-infection à EBV ou mononucléose infectieuse, la primo-infection à CMV ou la toxoplasmose mais également la grippe, les hépatites virales aiguës, les infections streptococciques et la syphilis.

Cependant, chaque fois que l'on évoque un de ces diagnostics, le diagnostic de primo-infection par le VIH devrait l'être également et un dépistage devrait être proposé.

3.5. Facteurs pronostiques

Plusieurs études s'accordent sur le pronostic péjoratif de la primo-infection par le VIH lorsque celle-ci est symptomatique : la lymphopénie T CD4+ < 200/mm³, l'évolution vers le stade SIDA et le décès en lien avec le SIDA surviennent plus précocement après une primo-infection symptomatique qu'après une séroconversion asymptomatique [55, 66, 67].

De même, une primo-infection associée à une symptomatologie bruyante avec notamment la présence de signes neurologiques, ou de durée prolongée, supérieure à 15 jours est associée à une évolution plus rapide vers le stade SIDA [55, 60].

3.6. Diagnostic virologique

Le diagnostic virologique de la primo-infection par le VIH n'est pas toujours aisé puisque les différents marqueurs virologiques ne sont pas tous détectables à ce stade (Figure 2). Les marqueurs utiles pour le diagnostic sont l'ARN plasmatique du VIH, l'Ag p24 et les Ac anti-VIH. La cinétique d'apparition des différents marqueurs diagnostiques est bien connue, notamment grâce à Fiebig et *al.* [68] qui ont réalisé l'analyse de 580 plasmas ou sérums collectés au cours de primo-infections par le VIH ou de séroconversions de 95 donneurs de plasma se présentant régulièrement pour un don par plasmaphérèse. La durée médiane entre les différents prélèvements pour un même patient était de 4 à 5 jours. Les marqueurs viraux recherchés étaient l'ARN viral plasmatique, l'Ag p24 par test ELISA et les Ac anti-VIH par test ELISA de 2ème, 3ème génération et par WB.

Il a ainsi pu être établi que l'ARN viral plasmatique, l'Ag p24 et les Ac anti-VIH étaient détectés en médiane respectivement, 10 jours, 15 jours et 20 jours après la contamination.

La CV plasmatique est donc le marqueur le plus précoce. Elle est particulièrement élevée pendant la primo-infection, avant de décroître progressivement et qu'il s'établisse un état d'équilibre ou « set point viral » en 4 à 6 mois. Les Ac anti-VIH, quant à eux, persistent tout au long de l'infection (Figure 2).

Une classification des différents stades définis par la cinétique d'apparition des marqueurs viraux en début d'infection a été proposée par Fiebig et *al.* [68] et est utilisée dans les études s'intéressant à la primo-infection par le VIH (Tableau 3).

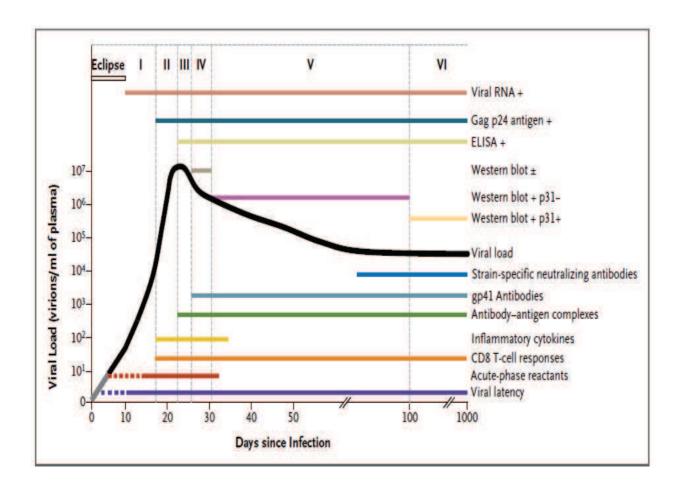


Figure 2. Cinétique des marqueurs immuno-virologiques contribuant au dépistage de l'infection par le VIH d'après Cohen et *al.* [69]

Tableau 3. Délai d'apparition des marqueurs de l'infection par le VIH selon Fiebig et *al.* [68]

| Ot1- | A DA I | Λ Ο 1 | Λ - | MD | Dilleterat | Dowal and a standar |
|---------|--------|--------|-------------|--------------|-------------|---------------------|
| Stade | ARN | Ag p24 | Ac | WB | Délai post- | Durée du stade |
| Fiebig | viral | | anti-VIH | | infection | (jours) |
| | | | (ELISA 3ème | | (jours) | |
| | | | génération) | | | |
| Eclipse | | | | | | 10 |
| 1 | + | - | - | - | 10 | 5 |
| 2 | + | + | - | - | 15 | 5 |
| 3 | + | + | + | - | 20 | 3 |
| 4 | + | +/- | + | Faiblement + | 23 | 6 |
| 5 | + | +/- | + | + | 29 | 70 |
| 6 | + | +/- | + | + | 99 | |

3.7. Physiopathologie de la primo-infection

3.7.1. Transmission et dissémination dans l'organisme

Les modèles simiens ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de la primo-infection par le VIH [70-73].

Les premières semaines de l'infection sont fondamentales car c'est à ce moment que se mettent en place les réponses immunes de l'hôte.

L'infection par voie muqueuse (génitale ou rectale) est facilitée par des micro-traumatismes de la muqueuse et/ou par d'éventuelles infections sexuellement transmissibles associées [74].

Le virus franchit l'épithélium en faible quantité, quelques heures après la contamination.

La traversée de la muqueuse génitale se fait soit par transcytose dans les cellules épithéliales [75, 76], soit par les cellules dendritiques résidentes. Ces cellules peuvent être infectées par le virus ou seulement être liées à la gp120 de l'enveloppe virale, à l'aide de leur protéine transmembranaire DC-SIGN [77-79].

Suite à sa pénétration dans l'organisme, le virus reste indétectable dans le sang pendant une dizaine de jours. C'est la période d'éclipse [80].

Ce phénomène s'explique par le peu de cellules cibles disponibles dans la zone d'infection sous épithéliale ou sous muqueuse et par la mise en place de réponses immunes innées.

Puis la réponse immunitaire de l'hôte s'organise, aboutissant à l'afflux de cellules de l'immunité qui constituent autant de cibles pour le VIH [81].

Ces cellules migrent dans les ganglions lymphatiques, activent les LT CD4+ qui s'y trouvent, conduisant à leur infection par des virus « transportés » par les cellules dendritiques. On estime que la dissémination entre le site de réplication local intra-muqueux et les ganglions lymphatiques prend une semaine.

Entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine, le virus dissémine à l'ensemble des organes lymphoïdes secondaires. En particulier, il colonise rapidement le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) qui contient la plus grande partie des LT CD4+ de l'organisme [82, 83].

La primo-infection est marquée par une déplétion lymphocytaire T CD4+ très profonde dans le compartiment muqueux avec une destruction en quelques semaines de plus de 80 % des LT CD4+ de l'organisme [82, 84, 85].

Ainsi paradoxalement, la mise en place de la réponse immunitaire a pour effet d'amplifier et d'accélérer la dissémination du VIH dans l'organisme.

3.7.2. Les réponses immunitaires mises en place contre le VIH

La barrière muqueuse joue un rôle mécanique essentiel pour empêcher le virus de pénétrer dans l'organisme. Son rôle protecteur est souligné par le risque accru de transmission du VIH lorsque la personne exposée présente des ulcérations génitales. Cependant, la muqueuse génitale est facilement traversée du fait des microtraumatismes associés aux relations sexuelles ou à d'autres infections génitales.

Cette muqueuse épithéliale possède des défenses innées qui s'opposent précocement à la réplication locale du virus, notamment par la sécrétion de peptides antimicrobiens, de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-15, IL-18, TNF, IFNγ...) [86]. La réponse cytokinique/chimiokinique de la phase aiguë est d'une forte ampleur et permet de recruter des cellules immunocompétentes, en particulier les cellules dendritiques. Ces cellules ont d'une part un effet antiviral, par la production d'INF de type I et de MIP- 1α et d'autre part, elles amplifient les réponses immunes innées et adaptatives, puisqu'elles ont la capacité de présenter l'antigène viral aux lymphocytes T jouant ainsi un rôle majeur dans l'initialisation de la réponse immunitaire T. Elles produisent également des cytokines qui modulent la réponse de ces lymphocytes T reconnaissant les antigènes qui leur sont présentés [87].

Comme dans la plupart des infections virales, les cellules NK et NKT sont également recrutées précocement et participent à la défense immunitaire en lysant les cellules cibles infectées par le

virus, en sécrétant des cytokines et des chimiokines antivirales et en coopérant avec les cellules dendritiques pour la mise en place de réponses T spécifiques [88-90].

Malgré ces réponses précoces, la CV plasmatique est souvent très élevée à ce stade, avec une acmé vers le 25^{ème} jour. Ceci induit alors de puissantes réponses immunes spécifiques qui permettent de contrôler la réplication du virus sans toutefois permettre son élimination.

La réponse lymphocytaire B est dirigée contre toutes les protéines de l'enveloppe et de la capside virale et la séroconversion survient habituellement 3 à 12 semaines après la contamination. La production d'anticorps neutralisants est faible et détectée tardivement entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois après l'infection [91, 92].

Les LT CD8+ sont des cellules de l'immunité adaptative capables, après activation, de reconnaitre et d'éliminer les cellules infectées. La réponse immunitaire des LT CD8+ peut être initiée lorsqu'un LT CD8+ naïf reconnait un antigène fixé sur une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I à la surface d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA). Les CPA les plus efficaces pour stimuler les LT CD8+ naïfs sont les cellules dendritiques. Il se produit alors une amplification du nombre de LT CD8+ spécifiques de l'antigène et une différenciation des cellules en LT CD8+ effecteurs, capables de reconnaitre et de lyser les cellules infectées [93].

Ces LT CD8+ jouent un rôle majeur en permettant une réduction considérable de la réplication virale pendant la primo-infection par le VIH, en détruisant les cellules dans lesquelles le virus se réplique. Il est aujourd'hui bien établi que par leur effet cytopathogène, les LT CD8+ concourent, de façon importante, à la déplétion en LT CD4+ infectés.

3.8. Le réservoir viral

La primo-infection est un moment décisif dans la constitution du réservoir viral. Les ganglions infectés pendant cette phase représentent un site très actif de réplication virale facilitant ensuite la diffusion du virus dans de nombreux territoires de l'organisme conduisant à l'établissement des réservoirs cellulaires et anatomiques.

Le réservoir cellulaire est constitué majoritairement de LT CD4+ et de monocytes et de macrophages dans une moindre proportion, alors que le réservoir anatomique est représenté par des organes tels que le cerveau, les organes génitaux et les organes lymphoïdes.

3.8.1. Le réservoir cellulaire

L'infection virale latente s'établit dans les LT CD4+ et dans une moindre mesure dans les monocytes et les macrophages [94]. Le LT CD4+ infecté par un virus compétent pour la réplication est généralement détruit par l'effet cytopathogène du virus ou par l'action des LT CD8+ cytotoxiques. Cependant certaines cellules survivent et retrouvent un état quiescent. Ces lymphocytes quiescents, infectés par un virus latent intégré constituent alors un réservoir cellulaire [95, 96] capable de subsister plusieurs décennies [97]. Ultérieurement, ce réservoir viral pourra être activé et produire à nouveau des virions. Cette latence constitue un mécanisme majeur de la persistance virale dans l'organisme [98-101]. Ainsi, différentes sous-populations lymphocytaires T peuvent intégrer et donc stocker de l'ADN viral : les cellules T CD4+ centrales mémoires, les cellules transitionnelles mémoires, les cellules effectrices mémoires et enfin, les cellules T CD4+ naïves. La capacité de prolifération de ces cellules, notamment les cellules naïves et centrales mémoires, permet le maintien de la mémoire immunitaire mais elle constitue en même temps un mécanisme important de la persistance virale. La durée de vie de ces cellules joue également un rôle important dans la persistance virale, notamment les cellules naïves qui ont une demi-vie de plusieurs années [102].

D'autres cellules exprimant le récepteur CD4 comme les macrophages, les monocytes, les cellules dendritiques et les cellules de la microglie cérébrale peuvent également être infectées contribuant aussi à la persistance virale [103, 104].

3.8.2. Le réservoir anatomique

Dès la primo-infection, le virus envahit de proche en proche les différents territoires lymphocytaires incluant le tissu digestif, les ganglions lymphatiques, le foie, la rate, les poumons, le cerveau et les compartiments génitaux définissant le réservoir anatomique.

3.8.2.1. Le tube digestif

Le tissu digestif constitue un réservoir anatomique majeur par la forte densité de cellules lymphocytaires et par la présence de nombreuses cellules infectées. Il représente 80 % du réservoir total [105, 106]. Lors de la primo-infection, le virus du VIH provoque une déplétion lymphocytaire locale, participant à l'altération de la barrière muqueuse épithéliale à l'origine de phénomènes de translocation bactérienne. Ce phénomène est à l'origine d'une production de

cytokines pro-inflammatoires créant un état propice à l'activation lymphocytaire, à la réplication virale, à l'infection de nouvelles cellules cibles et en définitive, à la persistance virale [107].

3.8.2.2. Le système nerveux central

La présence de cellules de la microglie et de macrophages capables de produire des virus compétents et ayant une longue durée de vie contribue à faire du système nerveux central un réservoir anatomique important. Par ailleurs, la barrière hémato-encéphalique, peu perméable, limite le passage de certains antirétroviraux rendant l'éradication virale difficile dans ce compartiment [108].

3.8.2.3. Les compartiments génitaux

Ils constituent de véritables réservoirs anatomiques du fait de la présence de cellules infectées libérant des particules virales infectieuses. Le maintien d'une réplication virale constante rend les sujets continuellement contagieux, à l'origine de la transmission sexuelle du VIH.

3.8.3. Réservoir : facteurs pronostiques et implications thérapeutiques

Le réservoir du VIH est donc constitué de cellules infectées qui peuvent produire et libérer des particules virales dans l'organisme. Ce réservoir permet au virus de persister dans l'organisme, à l'abri du système immunitaire et des antirétroviraux.

3.8.3.1. Facteurs pronostiques

Il est possible de mesurer la quantité d'ADN-VIH total présent dans les cellules sanguines mononuclées infectées, par une technique de PCR. Ce marqueur constitue un bon reflet global du réservoir chez un sujet donné.

Plusieurs travaux ont montré que les patients ont un risque accru de progresser rapidement vers le stade SIDA, le décès ou vers une lymphopénie T CD4+ profonde, lorsque la quantité d'ADN-VIH total est élevée, c'est-à-dire quand la taille de leur réservoir viral global est importante [109, 110].

Par ailleurs, les patients ayant une CV plasmatique et un nombre de LT CD4+ identiques, marqueurs habituellement mesurés pour le suivi de l'infection par le VIH, peuvent avoir un réservoir de taille très différente [111].

Ainsi, le niveau d'ADN-VIH dans les cellules sanguines mononuclées infectées est un facteur pronostique et prédictif de l'évolution de la maladie, bien qu'il ne soit pas utilisé en routine, pour le suivi des patients.

3.8.3.2. Implications thérapeutiques

Les traitements antirétroviraux disponibles actuellement sont extrêmement efficaces, mais sont tous « viro-statiques », c'est-à-dire qu'ils permettent d'obtenir une CV plasmatique indétectable mais sans éradiquer le virus de l'organisme. Par conséquent, à l'arrêt du traitement, la réplication virale reprend. Les traitements antirétroviraux stoppent la production virale en bloquant les étapes du cycle de réplication du virus mais n'atteignent pas les cellules infectées quiescentes du réservoir viral. En effet, du fait de leur mode d'action, il faut que la réplication virale soit active pour qu'ils soient efficaces. Or, le virus se réplique dans les cellules activées, mais pas dans les cellules infectées quiescentes.

En 2001, Ngo-giang-huong et *al.* ont montré que lorsque le traitement antirétroviral est introduit pendant la primo-infection, la taille du réservoir est plus faible que lorsqu'il est instauré en phase chronique chez des patients naïfs de traitement [101].

De même, en 2012, Ananworanich et *al.* démontrent que le réservoir est d'autant plus bas que le traitement antirétroviral est instauré au stade le plus précoce de la primo-infection [5].

Par ailleurs, il existe de rares personnes infectées par le VIH qui ne présentent aucun signe d'évolution clinico-biologique de la maladie et qui ont une CV plasmatique indétectable, même plusieurs années après la contamination. En d'autres termes, leur système immunitaire contrôle naturellement l'infection. Ils sont désignés sous le terme "HIV controller". La mesure de l'ADN-VIH chez ces patients a permis de montrer qu'ils présentaient un niveau de réplication virale et de réservoirs particulièrement bas, même après plus de 10 ans d'infection. Deux mécanismes pourraient expliquer ce phénomène : soit une résistance naturelle des lymphocytes à l'infection, soit un blocage de la réplication du virus par des facteurs de restriction. Il a été démontré que les allèles HLA-B27 et/ou HLA-B57 étaient significativement plus fréquemment présents chez ces patients. Ces allèles pourraient induire des fonctions de LT CD8+ plus robustes et plus efficaces contre les cellules infectées activées [112, 113].

Les patients de la cohorte « VISCONTI », quant à eux, sont des patients ayant reçu un traitement antirétroviral dès la primo-infection et pendant plusieurs années avant de

l'interrompre. Plusieurs années après cette interruption, la CV plasmatique de ces patients restait indétectable et le nombre de LT CD4+ élevé, sans traitement antirétroviral. Ces patients, qui présentaient un contrôle virologique à long terme, sont nommés « post-treatment controller ». Il ne s'agit pas de patients « HIV controller », puisqu'ils avaient, en primo-infection, une virémie élevée et des symptômes pour la plupart. Par ailleurs, ils n'ont pas de marqueurs génétiques protecteurs de type HLA-B27 ou HLA-B57. En revanche, ils présentent une caractéristique importante : leur réservoir viral est maintenu à un niveau particulièrement bas, similaire à celui des patients « HIV controller ».

L'observation de ces patients plaide donc pour une instauration très précoce du traitement antirétroviral, dès le stade de primo-infection [114].

3.9. Prise en charge thérapeutique de la primo-infection par le VIH

3.9.1. Rationnel de traitement de la primo-infection par le VIH

A ce jour, il n'existe aucun essai thérapeutique randomisé démontrant l'intérêt d'un traitement antirétroviral introduit au moment de la primo-infection par le VIH sur l'évolution clinique, immunologique, virologique ou sur la morbi-mortalité ultérieure.

Cependant, plusieurs arguments forts justifient le consensus actuel en faveur de l'instauration d'un traitement antirétroviral dès le stade de la primo-infection par le VIH.

Les bénéfices de ce traitement sont avant tout individuels : le traitement antirétroviral permet la diminution de la sévérité clinique et réduit la durée de la primo-infection [3], il préserve la fonction immune [4] et limite la constitution du réservoir viral [5, 6].

Le bénéfice est également collectif : lorsque la CV plasmatique est indétectable, le risque de transmission du VIH diminue considérablement [115].

En revanche, il existe certains inconvénients potentiels à l'instauration précoce du traitement comme le risque d'effets indésirables à court terme et de toxicité à long terme, ou encore le risque d'une mauvaise observance thérapeutique, exposant alors au risque d'émergence de résistance du virus aux antirétroviraux.

Au regard de ces arguments, le groupe d'experts français [2] recommande l'instauration d'un traitement antirétroviral pour toute primo-infection par le VIH, indépendamment de la présence de symptômes, du nombre de LT CD4+ et de la CV plasmatique avec un grade BII.

Les sociétés savantes européenne et américaine proposent les mêmes recommandations avec un grade BIII [116, 117].

3.9.2. Stratégies thérapeutiques

3.9.2.1. Molécules disponibles

Plus de 20 molécules antirétrovirales dans 6 classes médicamenteuses différentes sont actuellement disponibles :

- Les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la RT (INTI) : Abacavir, Didanosine, Emtricitabine, Ténofovir, Lamivudine et Zidovudine.
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la RT (INNTI) : Efavirenz, Etravirine, Rilpivirine et Névirapine.
- Les inhibiteurs de la protéase (IP) boostés par le Ritonavir : Atazanavir, Darunavir, Fosamprénavir, Indinavir, Lopinavir, Saquinavir et Tipranavir.
- L'inhibiteur de la fusion (IF) : Enfuvirtide
- L'antagoniste du CCR5 (anti-CCR5) : Maraviroc
- Les inhibiteurs de l'intégrase (INI) : Dolutégravir, Elvitégravir et Raltégravir

Il existe des formulations combinées :

- L'association Abacavir Lamivudine
- L'association Emtricitabine Ténofovir
- L'association Lamivudine Zidovudine
- L'association Emtricitabine Ténofovir Efavirenz
- L'association Emtricitabine Ténofovir Rilpivirine
- L'association Emtricitabine Ténofovir Elvitégravir Cobicistat
- L'association Abacavir Lamivudine Dolutégravir

3.9.2.2. Recommandations sur les molécules à utiliser

Si les différentes recommandations nationales et internationales [2, 116, 117] s'accordent sur le fait qu'il faille traiter les patients dès le stade de la primo-infection par le VIH, en revanche, les recommandations sur les molécules à utiliser sont plus floues. En effet, il n'existe aucun essai randomisé récent comparant différents schémas thérapeutiques antirétroviraux.

Les 2 seuls essais randomisés ont été menés par Kinloch-De Loes et *al.*, en 1995 [118] et par Niu et *al.*, en 1998 [119]. L'objectif était d'évaluer l'efficacité de la Zidovudine dans le traitement des formes symptomatiques de primo-infection par le VIH.

Dans le 1^{er} essai, 77 patients ayant une primo-infection par le VIH symptomatique ont reçu de manière randomisée, en double aveugle, soit de la Zidovudine, soit un placebo pendant 6 mois. Les patients traités par Zidovudine ont développé moins d'infections opportunistes (une infection opportuniste) que les patients recevant le placebo (7 infections opportunistes) (p = 0.009).

Dans le 2^{ème} essai, 28 patients ont été inclus. A 6 mois de l'interruption du traitement, le taux de LT CD4+ était supérieur dans le groupe traité mais sans différence sur la CV plasmatique ni sur la survenue d'évènements cliniques.

Ceci démontre que la Zidovudine en monothérapie n'est pas efficace en primo-infection.

Par ailleurs, plusieurs équipes ont rapporté leur expérience avec des combinaisons variées d'antirétroviraux instaurées lors de la primo-infection par le VIH, dans des essais non randomisés, le plus souvent rétrospectifs, notamment :

- 5/8 patients traités par Zidovudine Didanosine avaient une CV plasmatique indétectable à 6 mois, contre 1/15 sous Zidovudine seul et aucun sous placebo [120].
- Dans 2 études observationnelles françaises distinctes, respectivement 4/4 patients et
 5/6 patients traités par Zidovudine Lamivudine Didanosine avaient une CV plasmatique indétectable à 6 mois de traitement [121, 122].
- Douze patients traités par Lamivudine Zidovudine Ritonavir avaient une CV plasmatique indétectable à 5 mois de traitement [123].
- Dans une cohorte rétrospective de Seattle, incluant 67 patients, 20 patients étaient traités par Zidovudine Lamivudine Indinavir et 47 ne recevaient aucun traitement. Une infection opportuniste (5 %) est survenue dans le groupe traité contre 10 (21.3 %) dans le groupe non traité (p = 0.02) et aucun patient traité n'avait de LT CD4+ < 200/mm³ contre 6/47 (13 %) patients non traités (p < 0.04) [124].

Enfin, de nombreuses études dont l'objectif principal n'était pas la comparaison de l'efficacité de schémas d'antirétroviraux différents ont permis d'obtenir des données sur le traitement administré au cours de la primo-infection par le VIH et sur son efficacité.

Dans une étude ouverte, dont l'objectif était d'évaluer l'impact immuno-virologique d'un traitement antirétroviral, à distance de son interruption, 12 patients ont été traités par Zidovudine - Lamivudine - Lopinavir/Ritonavir et 8 patients ne recevaient pas de traitement. Après 6 mois de traitement, tous les patients traités avaient une CV

- plasmatique indétectable et un taux de LT CD4+ significativement plus élevé que les patients non traités (p = 0.007) [125].
- Dans l'étude SETPOINT, dont l'objectif était également d'évaluer l'impact immunovirologique d'un traitement antirétroviral à distance de son interruption, 66 patients étaient traités par Emtricitabine - Ténofovir - Lopinavir/Ritonavir. Après 6 mois de traitement, 88 % des patients avaient une CV plasmatique indétectable [126].
- Enfin, dans l'étude QUEST, dont le but était de déterminer l'impact immuno-virologique d'un vaccin thérapeutique associé à traitement antirétroviral pris pendant une durée limitée, 96/114 patients (84,2 %) ayant reçu l'association Zidovudine Lamivudine Abacavir Amprenavir avaient une CV plasmatique indétectable à 12 mois de traitement [127].

Le groupe d'experts français préconise l'introduction rapide d'une trithérapie classique composée de 2 INTI associés à un 3^{ème} agent [2].

Concernant les 2 INTI, il est recommandé de privilégier le Ténofovir, en l'absence d'insuffisance rénale, dans l'attente du typage HLA-B57-01. Le Ténofovir peut être associé à la Lamivudine ou à l'Emtricitabine.

Le 3^{ème} agent doit être préférentiellement un IP boosté par le Ritonavir, dans l'attente du résultat du test génotypique de résistance aux antirétroviraux, en raison de sa puissance et de sa barrière génétique élevée.

Le traitement sera secondairement adapté si besoin aux résultats du test génotypique de résistance aux antirétroviraux, ou après obtention d'une CV plasmatique indétectable, pour simplifier le schéma de traitement, ou encore en cas d'effets indésirables [2].

3.9.3. Objectifs du traitement antirétroviral

L'objectif du traitement antirétroviral instauré lors de la primo-infection par le VIH est triple [2] : clinique, virologique et immunologique.

L'objectif clinique est d'améliorer les symptômes de la primo-infection et d'en diminuer la durée d'évolution.

L'objectif virologique est d'obtenir une CV plasmatique indétectable à 6 mois de traitement, éventuellement retardée jusqu'à 12 mois de traitement si la CV plasmatique initiale est très élevée.

Enfin, l'objectif immunologique est de préserver ou de restaurer un nombre élevé de LT CD4+.

3.9.4. Suivi thérapeutique

Le suivi initial doit être rapproché après l'introduction du traitement. Il est recommandé [2] de revoir les patients à 15 jours, 1 mois, 2 mois, 3 mois et 6 mois pour une évaluation clinique et de la tolérance du traitement, ainsi que pour l'éducation thérapeutique. Le suivi immuno-virologique doit avoir lieu à 1 mois, 3 mois et 6 mois de traitement.

Le suivi ultérieur sera trimestriel jusqu'à 12 mois de traitement puis trimestriel voire semestriel en fonction de la réponse au traitement.

3.9.5. Durée du traitement

Plusieurs études ont été réalisées avec l'objectif de démontrer qu'un traitement antirétroviral séquentiel, c'est-à-dire instauré au moment de la primo-infection par le VIH et poursuivi pendant une durée limitée, pouvait permettre d'obtenir une éradication virale suffisante, pour permettre ensuite une interruption prolongée du traitement antirétroviral. Il a ainsi été démontré que le traitement antirétroviral permettait une diminution du « set point » viral mais uniquement transitoire puisque la CV plasmatique augmentait dès l'arrêt du traitement [126]. De même, l'étude SPARTAC comparait l'impact d'un traitement antirétroviral instauré au moment de la primo-infection par le VIH et poursuivi soit pendant 12 semaines soit pendant 48 semaines. Pendant la période de traitement, il était observé un maintien des LT CD4+ > 350 / mm³ mais dès l'arrêt du traitement, quel que soit sa durée, une chute des LT CD4+ était constatée [128]. Ces résultats démontrent que le bénéfice immuno-virologique observé sous traitement antirétroviral n'est pas préservé en cas d'arrêt thérapeutique.

Le traitement antirétroviral instauré lors de la primo-infection par le VIH doit donc être poursuivi sans interruption.

4. Objectif de l'étude

Cette étude avait pour objectif de collecter les données cliniques, virologiques, immunologiques et thérapeutiques de patients présentant une primo-infection par le VIH afin de :

- Comparer l'efficacité virologique des différents schémas antirétroviraux instaurés pendant cette phase de la maladie
- Déterminer les facteurs prédictifs de l'échec virologique après 6 mois de traitement.

5. Matériel et méthodes

5.1. Sélection de la population

Les patients inclus dans l'étude étaient pris en charge au CHU de Rouen, pour une primoinfection par le VIH, survenue entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2013.

La sélection initiale des dossiers s'est faite, d'une part, à partir d'une base de données de patients présentant une primo-infection par le VIH, établie prospectivement par les praticiens du service de virologie du CHU de Rouen, et d'autre part, à partir d'une liste de patients émanant du codage « primo-infection » dans le logiciel NADIS (dossier médical informatisé dédié à la prise en charge des patients infectés par le VIH et/ou les hépatites virales B et C).

Les données utiles à ce travail ont été collectées de façon rétrospective, pour chaque patient, à partir du dossier médical informatisé de l'hôpital, croisées avec celles issues du logiciel NADIS. Si certaines données manquaient, le dossier papier du patient était consulté.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- Une primo-infection par le VIH symptomatique ou asymptomatique,
- Un âge supérieur à 16 ans,
- Un traitement antirétroviral introduit dans les 3 mois suivant le diagnostic de primoinfection par le VIH,
- Une durée minimale de suivi de 6 mois. Toutefois, si le succès virologique était obtenu avant 6 mois de traitement, le patient pouvait être inclus dans l'étude, quel que soit la durée du suivi ultérieur.

5.2. Définition de la primo-infection par le VIH

La primo-infection par le VIH était définie par la présence ou non de symptômes évocateurs :

- Associés à un Ag p24 positif et un profil de WB compatible
- Et/ou associés à un WB incomplet avec un profil compatible
- Ou associés uniquement à une CV plasmatique détectable avec un test ELISA de dépistage négatif dans les 3 mois précédents

5.3. Eléments cliniques lors du diagnostic

Les données démographiques telles que l'âge, le sexe et l'origine ethnique ont été recueillies. Le mode de contamination supposé, la date estimée de contamination, la date de survenue de la primo-infection clinique étaient relevés ainsi que les signes cliniques la révélant, lorsqu'ils étaient présents. La co-infection avec les virus de l'hépatite B ou C était également notée.

5.4. Eléments immuno-virologiques lors du diagnostic

Toutes les analyses virologiques ont été effectuées au laboratoire de virologie du CHU de Rouen.

Pour établir le diagnostic de primo-infection par le VIH, un test ELISA de dépistage était réalisé chez tous les patients. Lorsque le test était positif, ce résultat était confirmé sur un autre automate.

Lorsque ce test était positif pour l'Ag p24, une épreuve de neutralisation était réalisée pour chaque échantillon dépisté positif, afin de confirmer la spécificité de la réaction observée.

Le WB était le test de confirmation utilisé. En première intention, les bandelettes utilisées étaient celles permettant la détection des anticorps anti-VIH-1. Le WB pouvait être effectué plusieurs fois, à quelques jours d'intervalles, pour confirmer l'apparition progressive des différents anticorps anti-VIH.

Un 2^{ème} test de dépistage était systématiquement réalisé sur un 2^{ème} prélèvement sanguin pour éviter toute erreur d'identification du patient, conformément à la législation en vigueur (43). La CV plasmatique était quantifiée par PCR.

Un test génotypique de résistance aux antirétroviraux avait été effectué chez tous les patients, lors du diagnostic de la primo-infection par le VIH, avant l'instauration du traitement antirétroviral. Les mutations présentes dans les gènes codant pour la RT et dans ceux codant pour la protéase avaient été systématiquement recherchées par PCR puis séquençage, chez tous les patients.

En revanche, le séquençage de l'intégrase est plus récent et il n'avait donc pas été réalisé lors du diagnostic des patients les plus anciens de la cohorte. Cette analyse n'était pas indispensable pour les patients n'ayant pas reçu d'INI mais elle n'avait pas toujours été réalisée chez les patients qui en avaient reçu, conformément aux recommandations (2). Ainsi, nous nous sommes assurés que tous les patients ayant reçu initialement un traitement comprenant

une INI avaient bénéficié du test génotypique de résistance de l'intégrase. Lorsque ce n'était pas le cas, l'analyse a été réalisée, a posteriori, chez ces patients, sur les plasmas congelés, contemporains du diagnostic de la primo-infection, pour les besoins de cette étude.

Tous les tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux ont été interprétés ou réinterprétés avec l'algorithme de résistance aux antirétroviraux le plus récent de l'ANRS (Annexe 1).

Le sous-type viral était également déterminé.

Une numération des populations lymphocytaires T CD4+ et CD8+ était réalisée.

5.5. Thérapeutique

Le traitement antirétroviral instauré initialement ainsi que sa date d'instauration étaient relevés. Ainsi, le délai entre la date du diagnostic virologique de primo-infection par le VIH et la date d'instauration du traitement a pu être déterminé.

Du fait du caractère rétrospectif de ce travail, le choix du traitement dépendait du clinicien en charge du patient. Ce choix était orienté par les recommandations au moment de la prescription, en tenant compte des caractéristiques du patient (comorbidités, interactions médicamenteuses, rythme de vie, etc...).

L'objectif du traitement était triple :

- Clinique : améliorer les symptômes de primo-infection et diminuer sa durée.
- Virologique:
- ✓ Obtenir une CV plasmatique indétectable à 6 mois de traitement.
- ✓ Obtenir, à 1 mois de traitement, une diminution de la CV plasmatique d'au moins 2 log copies/ml.
- Immunologique : préserver ou restaurer un nombre élevé de LT CD4+.

Lorsque le traitement antirétroviral initial était modifié par le clinicien, la date et le motif de cette modification étaient notés. Il était alors possible de déterminer si ce changement thérapeutique était réalisé avant ou après l'obtention d'une CV plasmatique indétectable.

5.6. Suivi

Un suivi clinique, biologique et immuno-virologique régulier avait lieu, après le diagnostic de l'infection par le VIH, afin d'évaluer notamment l'efficacité et la tolérance du traitement.

La CV plasmatique et la numération des populations lymphocytaires T CD4+ et CD8+ étaient les marqueurs utilisés pour le suivi immuno-virologique des patients.

Actuellement, le seuil de détection de la CV plasmatique, au CHU de Rouen est à 40 copies/ml. Toutefois, pour les premiers patients inclus dans l'étude, le seuil de détection de l'ARN-VIH était à 400 copies/ml. Pour les patients ayant eu une CV plasmatique avec ce seuil de détection à 400 copies/ml, une nouvelle PCR a pu être réalisée, à partir de leur plasmas congelés de l'époque, avec le seuil de détection actuel à 40 copies/ml, dans le but d'homogénéiser les données de cette étude.

Le suivi immuno-virologique des patients devait théoriquement avoir lieu à 1 mois, 3 mois et 6 mois de traitement puis tous les 3 mois jusqu'à 1 an de traitement et enfin tous les 3 à 6 mois en fonction de la réponse thérapeutique.

En pratique, ce calendrier n'était pas toujours parfaitement respecté et les patients n'avaient donc pas systématiquement un dosage à ces dates précises. Parfois, une date de suivi manquait ou bien était décalée de plusieurs semaines, ce qui rend le suivi des patients inclus peu homogène.

5.7. Echec virologique

L'échec virologique a été défini, pour ce travail, par une CV plasmatique détectable, strictement supérieure à 40 copies/ml entre 6 et 9 mois de traitement (M6-9). Ce critère d'échec virologique est le reflet du suivi clinique et biologique hétérogène. En effet, les patients n'ont pas tous pu bénéficier d'une CV plasmatique, exactement à 6 mois de traitement. Ainsi, si la première CV plasmatique réalisée juste après M6 était détectable, le patient était considéré comme étant en échec virologique. En revanche, si la CV plasmatique n'était pas réalisée à M6 mais à M7, 8 ou 9, et qu'elle était indétectable, le patient était considéré comme étant en succès virologique.

En d'autres termes, l'échec virologique est défini par la première CV plasmatique restant détectable > 40 copies/ml après 6 mois de traitement.

Dans le but d'analyser les causes d'échec du traitement antirétroviral, il a été réalisé, a posteriori, chez les patients en échec virologique et sur leur plasma congelé datant l'échec virologique :

- Un test génotypique de résistance aux antirétroviraux portant sur la RT, la protéase et sur l'intégrase lorsque le patient recevait une INI.
- Un dosage des antirétroviraux, réalisé au laboratoire de pharmacologie du CHU Bichat-Claude Bernard à Paris. Ce dosage plasmatique (ou à défaut sur sérum) était réalisé par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (129).

5.8. Analyse statistique

Les résultats des statistiques descriptives étaient exprimés en moyenne ± écart-type pour les variables numériques et en pourcentage pour les fréquences.

Le critère de jugement principal était la CV plasmatique > 40 copies/ml à M6-9.

Les caractéristiques démographiques, immunologiques et virologiques des patients en échec virologique ont été comparées à celles des patients en succès virologiques dans une analyse uni-variée. Pour cela, un test du chi² était effectué pour les variables qualitatives et un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Les facteurs prédictifs d'échec virologique ont ensuite été recherchés au moyen d'une analyse en régression logistique linéaire.

Le seuil de significativité était défini par p < 0,05.

6. Résultats

6.1. Description de la population

6.1.1. Données démographiques

L'analyse portait sur 55 patients dont 48 hommes et 7 femmes (Sex-ratio : 6,6 hommes : 1 femme). L'âge moyen était de 35.9 ± 11.8 ans (Minimum : 16,1 ans - Maximum : 67,4 ans). L'origine caucasienne était la plus représentée (50 patients soit 90,9 %) et 5 patients (9,1 %) étaient originaires d'Afrique subsaharienne (Congo, Soudan, Burkina Faso, Gabon et Nigeria). La contamination rapportée ou supposée était par rapport homosexuel masculin pour 29 patients (52,7 %), par rapport hétérosexuel pour 17 patients (30,9 %), par rapport bisexuel pour 7 patients (12,7 %) et d'origine inconnue pour 2 patients (3,6 %).

Parmi les 17 patients contaminés par rapport hétérosexuel, 10 étaient des hommes (58,8 %) et 7 des femmes (41,2 %), quant aux 7 patients contaminés par rapport bisexuel, il s'agissait exclusivement d'hommes.

Parmi les 50 patients caucasiens, 14 contaminations (28 %) étaient par rapport hétérosexuel, 28 (56 %) par rapport homosexuel, 7 (14 %) par rapport bisexuel et 2 (4 %) d'origine inconnue. Parmi les 5 patients africains, 4 contaminations (80 %) étaient par rapport hétérosexuel et une contamination (20 %) par rapport homosexuel.

Les caractéristiques démographiques des patients sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Données démographiques de l'ensemble des patients

| Dépistage antérieur du VIH (%) | 37 (67,3) |
|--------------------------------|----------------------|
| - Inconnu (%) | 2 (3,6) |
| - Bisexuel (%) | 7 (12,7) |
| - Hétérosexuel (%) | 17 (30,9) |
| - Homosexuel (%) | 29 (52,7) |
| Mode de contamination | |
| - Africain (%) | 5 (9,1) |
| - Caucasien (%) | 50 (90,9) |
| Origine ethnique | |
| Sex-ratio | 6,6 / 1 |
| Sexe | 48 hommes / 7 femmes |
| Minimum - Maximum | 16,1 - 67,4 |
| Ecart-type | 11,8 ans |
| Age moyen | 35,9 ans |

6.1.2. Caractéristiques cliniques et biologiques initiales

Les symptômes présentés par les patients lors de la primo-infection sont détaillés dans le tableau 5 et leurs signes biologiques dans le tableau 6.

Dix patients (18,2 %) ne présentaient aucun signe clinique et 14 patients (25,5 %) n'avaient aucune anomalie biologique.

Par ailleurs, 4 patients étaient atteints d'une hépatite virale (n = 3 hépatites C et n = 1 hépatite B) dont le diagnostic a été établi de façon concomitante à celui de la primo-infection par le VIH.

Tableau 5. Symptomatologie clinique initiale de l'ensemble des patients

| Symptômes | Nombre de patients (%) |
|------------------------------|------------------------|
| Fièvre | 32 (58,1) |
| Céphalées | 17 (30,9) |
| Adénopathies | 16 (29,1) |
| Myalgies | 16 (29,1) |
| Angine | 14 (25,5) |
| Asthénie | 12 (21,8) |
| Diarrhée | 8 (14,5) |
| Eruption cutanée | 8 (14,5) |
| Sueurs | 6 (10,9) |
| Altération de l'état général | 5 (9,1) |
| Douleurs abdominales | 3 (5,5) |
| Vomissements | 3 (5,5) |
| Nausées | 3 (5,5) |
| Toux | 2 (3,6) |
| Amaigrissement | 2 (3,6) |
| Méningo-encéphalite | 2 (3,6) |
| Méningite | 1 (1,8) |
| Conjonctivite | 1 (1,8) |
| Otite | 1 (1,8) |

Tableau 6. Signes biologiques initiaux de l'ensemble des patients

| Signes biologiques | Nombre de patients (%) |
|----------------------|------------------------|
| Cytolyse hépatique | 31 (56,4) |
| Lymphopénie | 22 (40) |
| Thrombopénie | 7 (12,7) |
| Neutropénie | 7 (12,7) |
| Hyperlymphocytose | 4 (7,3) |
| Cholestase hépatique | 2 (3,6) |

6.1.3. Caractéristiques immunologiques et virologiques initiales

Un typage lymphocytaire avec compte des LT CD4+ et des LT CD8+ a été réalisé chez tous les patients au moment du diagnostic de la primo-infection. Les résultats sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7. Numération initiale des populations lymphocytaires T CD4+ et CD8+ de l'ensemble de patients

| LT CD4+ / mm³ moyen (%) | 479 (24,5) |
|---------------------------|------------------------|
| Ecart-type (%) | 252 (11,2) |
| Minimum (%) - Maximum (%) | 77 (5,8) - 1003 (66,4) |
| LT CD8+ / mm³ moyen (%) | 1132 (51,2) |
| Ecart-type (%) | 711 (14,6) |
| Minimum (%) - Maximum (%) | 79 (8,8) - 3205 (88,9) |
| | |

La CV plasmatique initiale moyenne était de 2,4.10⁶ ± 3,4.10⁶ copies/ml.

(Minimum : 8279 - Maximum > 107). La répartition des patients en fonction de leur niveau de CV plasmatique initiale est modélisée sur la figure 3.

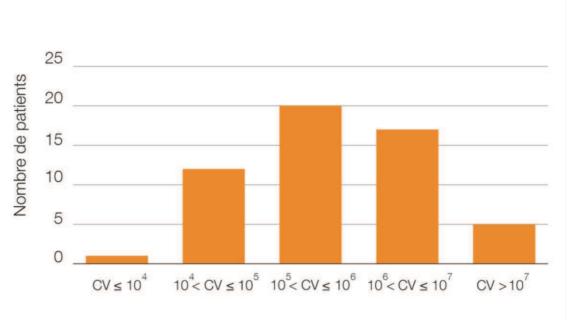


Figure 3. Répartition de l'ensemble des patients en fonction de la charge virale plasmatique initiale

Tous les patients étaient infectés par un virus VIH-1 du groupe M. Il s'agissait, dans plus de la moitié des cas, d'un sous-type B (30 patients, 54,5 %). La répartition des sous-types viraux est représentée sur la figure 4.

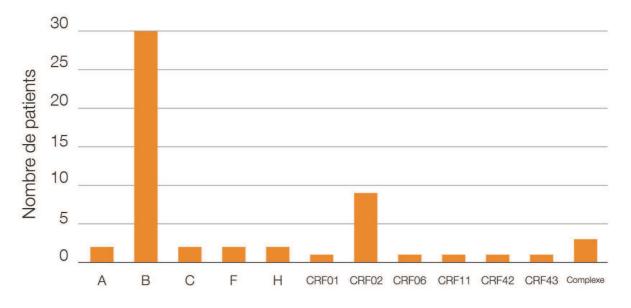


Figure 4. Répartition des sous-types viraux de l'ensemble des patients

Un test génotypique de résistance aux antirétroviraux, réalisé au moment du diagnostic, avant l'instauration du traitement antirétroviral, a permis de déterminer la sensibilité du virus aux antirétroviraux. A l'époque du diagnostic de la primo-infection par le VIH, le séquençage des gènes de la RT et de la protéase avait été réalisé, dans le cadre du soin courant, chez tous les patients. Nous avons donc utilisé ces données déjà existantes en les interprétant avec l'algorithme de résistance aux antirétroviraux le plus récent de l'ANRS (Annexe 1).

Le séquençage de l'INI n'était requis, dans cette étude, que pour les patients ayant reçu un INI en première intention. Celui-ci n'avait été réalisé, à l'époque du diagnostic que chez 4 des 6 patients dans ce cas. Nous avons effectué, rétrospectivement le séquençage de l'INI des 2 patients dont le séquençage de l'INI manquait, à partir de leurs plasmas congelés prélevés à la date du diagnostic de leur primo-infection par le VIH. De la même façon que pour le séquençage de la RT et de la protéase, l'analyse du génotype de l'intégrase a été réalisée avec l'algorithme de résistance aux antirétroviraux le plus récent de l'ANRS.

Huit patients (14,5 %) avaient une ou plusieurs résistances rendant un ou plusieurs antirétroviraux inefficaces. Pour 7 patients, une seule classe thérapeutique était touchée :

- les INNTI pour 4 patients
- les IP pour 3 patients

Seul 1 patient était infecté avec un virus portant plusieurs mutations touchant 2 classes thérapeutiques : les INNTI et les INI.

Les résistances et leurs conséquences phénotypiques sont résumées pour chaque patient dans le tableau 8.

Tableau 8. Résumé des résistances initiales aux antirétroviraux

Molécules antirétrovirales touchées par la résistance et mutations

| Patient 1 et 2 | - | IP: | |
|-------------------|---|--------|--|
| | | - | Saquinavir |
| | | | ✓ Patient 1 : Résistance : L10V, I15V, K20R, I62V, |
| | | | ✓ Patient 2 : Résistance possible : I15V, K20R, I62V |
| Patient 3 | - | IP: | |
| | | - | Saquinavir : Résistance : I15V, K20R, I62V, V82A |
| | | - | Indinavir : Résistance : K20R, M36I, V82A |
| Patient 4, 5 et 6 | - | INNTI: | |
| | | - | Etravirine |
| | | | ✓ Patient 4 et 5 : Résistance possible : E138A |
| | | | ✓ Patient 6 : Résistance possible : E138A, V179I |
| | | - | Rilpivirine : Résistance : E138A |
| Patient 7 | - | INNTI: | |
| | | - | Efavirenz : Résistance : Y188L |
| | | - | Névirapine : Résistance : Y188L |
| | | - | Rilpivirine : Résistance : Y188L |
| Patient 8 | - | INNTI: | |
| | | - | Efavirenz : Résistance : K103N |
| | | - | Névirapine : Résistance : K103N |
| | - | INI: | |
| | | - | Raltégravir : Résistance : E157Q |
| | | - | Elvitégravir : Résistance : E157Q |

6.2. Traitement antirétroviral initial

L'un des critères d'inclusion dans l'étude était l'instauration d'un traitement antirétroviral au plus tard dans les 3 mois suivant le diagnostic de la primo-infection par le VIH.

Le délai moyen entre le diagnostic virologique de la primo-infection et l'introduction du traitement antirétroviral s'élevait à 11 ± 12 jours. Le traitement a été introduit à plus d'un mois du diagnostic pour 3 patients, respectivement à 33, 41 et 68 jours.

Voici les différentes combinaisons d'antirétroviraux reçues en première intention (Figure 5) :

- Emtricitabine (FTC) Ténofovir (TDF) Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) : 14 patients
- Lamivudine (3TC) Zidovudine (AZT) Lopinavir/Ritonavir : 13 patients
- Emtricitabine Ténofovir Darunavir/Ritonavir (DRV/RTV) : 12 patients
- Emtricitabine Ténofovir Atazanavir/Ritonavir (ATV/RTV) : 3 patients
- Emtricitabine Ténofovir Lopinavir/Ritonavir Raltégravir (RAL) : 3 patients
- Emtricitabine Ténofovir Darunavir/Ritonavir Raltégravir Maraviroc (MVC) : 3 patients
- Emtricitabine Ténofovir Efavirenz (EFV) : 2 patients
- Lamivudine Zidovudine Névirapine (NVP) : 2 patients
- Emtricitabine Ténofovir Rilpivirine (RPV) : 1 patient
- Zidovudine Didanosine (DDI) Lopinavir/Ritonavir : 1 patient
- Lamivudine Zidovudine Efavirenz : 1 patient

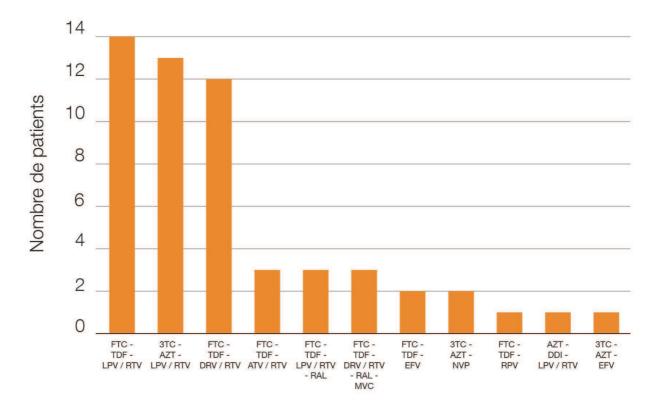


Figure 5. Répartition des schémas antirétroviraux initiaux de l'ensemble des patients

6.3. Echec virologique

Onze patients (20,0 %) étaient en échec virologique à M6-9, c'est-à-dire qu'ils avaient une CV plasmatique détectable après avoir reçu un traitement antirétroviral pendant au moins 6 mois.

6.3.1. Données démographiques des patients en échec virologique

Les caractéristiques démographiques des 11 patients en échec virologique sont résumées dans le tableau 9.

Tableau 9. Données démographiques des 11 patients en échec virologique

| 34,2 ans |
|---------------------|
| 10,8 ans |
| 21,7 ans - 50 ans |
| 9 hommes / 2 femmes |
| 4,5 / 1 |
| |
| 10 (90,9) |
| 1 (9,1) |
| |
| 6 (54,5) |
| 5 (45,5) |
| 7 (63,6) |
| |
| 1 |
| 0 |
| |

6.3.2. Caractéristiques immunologiques et virologiques initiales des patients en échec virologique

Le typage lymphocytaire initial des 11 patients en échec virologique retrouvait 351 ± 258 LT CD4+ / mm³ (Minimum: 108 - Maximum: 975) et 1500 ± 1120 LT CD8+ / mm³ (Minimum: 277 - Maximum: 3205).

Leur CV plasmatique initiale était en moyenne de $4,3.10^6 \pm 4,4.10^6$ copies/ml (Minimum : $1,6.10^6$ - Maximum > 10^7).

Les sous-types viraux de ces patients étaient : B (n = 4), CRF02 (n = 2), A (n = 1), C (n=1), F (n = 1), CFR42 (n = 1), Complexe (n=1).

Ces données immunologiques et virologiques sont synthétisées dans le tableau 10.

Tableau 10. Caractéristiques immunologiques et virologiques initiales des patients en échec virologique

| 351 (17,0) | |
|--------------------------|--|
| 258 (10,0) | |
| 108 (5,8) - 975 (35,4) | |
| | |
| 1500 (57,1) | |
| 1120 (18,9) | |
| 277 (32,4) - 3205 (88,9) | |
| | |
| 4,3.10 ⁶ | |
| 4,4.10 ⁶ | |
| $1,6.10^6 - > 10^7$ | |
| | |

6.3.3. Traitement antirétroviral initial des patients en échec virologique

Le délai moyen entre le diagnostic virologique de la primo-infection par le VIH et l'introduction du traitement antirétroviral s'élevait à 19 ± 19 jours (Minimum : 4 - Maximum : 68).

Les traitements antirétroviraux reçus en première intention par les patients en échec virologique étaient les suivants (Figure 6) :

- Emtricitabine Ténofovir Lopinavir/Ritonavir : 5 patients
- Emtricitabine Ténofovir Darunavir/Ritonavir : 2 patients
- Emtricitabine Ténofovir Atazanavir/Ritonavir : 1 patient
- Emtricitabine Ténofovir Darunavir/Ritonavir Raltégravir Maraviroc : 1 patient
- Lamivudine Zidovudine Lopinavir/Ritonavir : 1 patient
- Emtricitabine Ténofovir Efavirenz : 1 patient

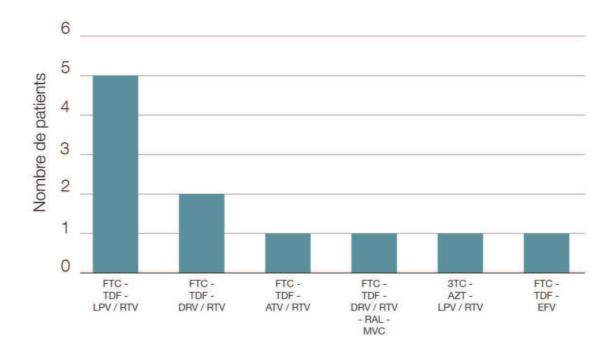


Figure 6. Répartition des schémas antirétroviraux initiaux reçus par les patients en échec virologique

6.3.4. Caractéristiques immunologiques et virologiques, des patients en échec virologique, au moment de l'échec virologique

Le typage lymphocytaire des 11 patients en échec virologique, au moment de l'échec virologique à M6-9 retrouvait 640 ± 196 LT CD4+ / mm3 (Minimum : 318 - Maximum : 957) et 780 ± 360 LT CD8+ / mm3 (Minimum : 243 - Maximum : 1562).

Leur CV plasmatique, au moment de l'échec virologique, était en moyenne de 155 ± 123 copies/ml (Minimum : 45 - Maximum 391).

Ces données immunologiques et virologiques sont synthétisées dans le tableau 11.

Tableau 11. Caractéristiques immunologiques et virologiques, au moment de l'échec virologique des patients en échec virologique

| 640 (33,0) 196 (5,9) |
|--------------------------|
| 196 (5,9) |
| , , |
| 010 (00 0) 057 (47) |
| 318 (23,9) - 957 (47) |
| |
| 780 (38,1) |
| 360 (7,0) |
| 243 (27,9) - 1562 (53,5) |
| |
| 155 |
| 123 |
| 45 - 391 |
| |

6.3.5. Résistance aux antirétroviraux des patients en échec virologique

Sur le test génotypique de résistance aux antirétroviraux initial, réalisé lors du diagnostic de primo-infection, 2 des 11 patients en échec virologique avaient une ou plusieurs mutations de résistance aux antirétroviraux. Seule la classe des IP était touchée :

- Le virus du premier patient présentait une résistance au Saquinavir (L10V, I15V, K20R, I62V).
- Le virus du deuxième patient présentait une résistance au Saquinavir (I15V, K20R, I62V, V82A) et à l'Indinavir (K20R, M36I, V82A).

Aucune de ces 2 molécules n'a été utilisée pour traiter ces 2 patients : Le premier patient était traité initialement par Lamivudine - Zidovudine - Lopinavir/Ritonavir et le deuxième patient, par Emtricitabine - Ténofovir - Lopinavir/Ritonavir.

Ces mutations de la protéase virale peuvent cependant toucher d'autres IP :

- La mutation L10V touche le Fosamprénavir, le Lopinavir et l'Atazanavir
- La mutation I15V touche le Fosamprénavir
- La mutation K20R touche le Fosamprénavir et le Lopinavir
- La mutation M36I touche le Fosamprénavir et le Tipranavir
- La mutation 162V touche le Fosamprénavir
- La mutation V82A touche le Lopinavir

Ainsi, si les mutations retrouvées pouvaient toucher d'autres molécules de la classe des IP, elles ne rendaient pas pour autant l'IP (Lopinavir) utilisé chez ces deux patients, inactif.

Au moment de l'échec virologique, un nouveau test génotypique de résistance aux antirétroviraux a pu être réalisé, a posteriori, pour les besoins de cette étude, à partir des plasmas congelés issus de la plasmathèque du service de virologie du CHU de Rouen. L'objectif était de déterminer si la cause de l'échec virologique pouvait être en lien avec l'apparition de résistance.

Le séquençage de la RT et de la protéase a été réalisé systématiquement et celui de l'intégrase lorsque le patient recevait une INI.

Toutefois, il ne pouvait être techniquement réalisé que si la CV plasmatique était supérieure à 100 copies/ml. En effet, en dessous de ce seuil, la PCR ne permettait pas une amplification suffisante de l'ARN viral empêchant ainsi la réalisation du séquençage. Or, 5/11 patients en échec virologique avaient une CV plasmatique > 40 copies/ml mais < 100 copies/ml et n'ont

donc pas pu bénéficier de cette analyse. Les 6 autres patients en échec virologique avaient une CV plasmatique > 100 copies/ml et ont pu en bénéficier. Parmi eux, 2 patients recevaient l'association Emtricitabine - Ténofovir - Darunavir/Ritonavir, les 4 autres patients recevaient respectivement Lamivudine - Zidovudine - Lopinavir/Ritonavir, Emtricitabine - Ténofovir - Darunavir/Ritonavir - Raltégravir - Maraviroc, Emtricitabine - Ténofovir - Efavirenz et Emtricitabine - Ténofovir - Atazanavir/Ritonavir.

Aucune nouvelle mutation n'a été mise en évidence sur ce nouveau test de résistance aux antirétroviraux chez ces 6 patients.

6.3.6. Dosage des antirétroviraux

Le dosage sanguin des antirétroviraux a été réalisé, pour les besoins de l'étude, chez les 11 patients en échec virologique.

L'objectif était de s'assurer que les concentrations plasmatiques des molécules composant le traitement antirétroviral de chaque patient en échec virologique étaient suffisantes pour être efficaces.

Ce dosage a été effectué, de manière systématique, à partir d'un échantillon de plasma congelé, à la date de l'échec virologique. Compte-tenu du caractère rétrospectif de ce dosage réalisé sur un échantillon qui n'avait pas été recueilli à cette fin, il était impossible de déterminer à quel moment le prélèvement avait été effectué par rapport à la prise médicamenteuse, information fondamentale pour l'interprétation des concentrations plasmatiques.

Les concentrations de chaque antirétroviral mesurées pour chaque patient ont été comparées à une concentration résiduelle de référence établie par le laboratoire de pharmacologie du CHU Bichat-Claude Bernard à Paris.

Les résultats des dosages révélaient que 9 des 11 patients en échec virologique avaient une concentration supérieure à la résiduelle de référence, et ce, pour chacune des molécules constituant leur traitement.

Deux patients sur les 11 en échec virologique avaient des concentrations résiduelles insuffisantes :

- Le premier, traité par Emtricitabine - Ténofovir - Lopinavir/Ritonavir, avait une concentration de Lopinavir insuffisante (la concentration plasmatique de Lopinavir était égale à 1351 ng/ml pour une concentration plasmatique résiduelle attendue égale à 4660

- ± 2250 ng/ml). Les concentrations plasmatiques des autres molécules antirétrovirales composant son traitement étaient supérieures à la concentration résiduelle attendue.
- Le second, traité par Emtricitabine Ténofovir Darunavir/Ritonavir Raltégravir Maraviroc, avait des concentrations de Maraviroc et de Darunavir insuffisantes (la concentration plasmatique de Maraviroc était égale à 27 ng/ml pour une concentration plasmatique résiduelle attendue égale à 34 ng/ml et celle du Darunavir était mesurée à 822 ng/ml pour une concentration résiduelle attendue à 3578 ± 1151 ng/ml). Les concentrations plasmatiques des autres molécules antirétrovirales composant son traitement étaient supérieures à la concentration résiduelle attendue.

Il faut noter que le patient ayant une concentration en Lopinavir insuffisante est celui dont le virus présentait une résistance au Saquinavir (I15V, K20R, I62V, V82A) et à l'Indinavir (K20R, M36I, V82A).

6.3.7. Evolution des patients en échec virologique

A 12 mois de traitement, 4 des 11 patients en échec virologique à M6-9 avaient toujours une CV plasmatique détectable. Leur CV plasmatique moyenne était à 108 copies/ml. Les autres patients avaient une CV plasmatique indétectable.

La CV plasmatique était indétectable en moyenne à 14 mois de traitement (Ecart-type : 7,4 mois).

Un seul patient, traité par Emtricitabine - Ténofovir - Darunavir/Ritonavir - Raltégravir - Maraviroc, avait toujours une CV plasmatique détectable à 24 mois de traitement. Il s'agit du patient pour lequel les concentrations plasmatiques de Darunavir et de Maraviroc étaient insuffisantes, lors du dosage réalisé au moment de l'échec virologique.

L'évolution des paramètres immunologiques et virologiques de ces patients est résumée dans le tableau 12 et sur la figure 7.

Tableau 12. Evolution des paramètres immunologiques et virologiques des patients en échec virologique

| | JO | M6-9 | M12 |
|-------------------|---------------------|-------------|-------------|
| LT CD4+ | | | |
| Moyenne (%) | 351 (17,0) | 640 (33,0) | 708 (35,4) |
| Ecart-type (%) | 258 (10,0) | 196 (5,9) | 234 (8,3) |
| Minimum (%) | 108 (5,8) | 318 (23,9) | 381 (22,8) |
| Maximum (%) | 975 (35,4) | 957 (47) | 1035 (50,7) |
| LT CD8+ | | | |
| Moyenne (%) | 1500 (57,1) | 780 (38,1) | 765 (36,5) |
| Ecart-type (%) | 1120 (18,9) | 360 (7,0) | 301 (4,6) |
| Minimum (%) | 277 (32,4) | 243 (27,9) | 297(28,7) |
| Maximum (%) | 3205 (88,9) | 1562 (53,5) | 1280 (44,5) |
| CV plasmatique | | | |
| (copies/ml) | | | |
| Moyenne | 4,3.10 ⁶ | 155 | 39 |
| Ecart-type | 4,4.10 ⁶ | 123 | 63 |
| Minimum - Maximum | $1,6.10^6 - > 10^7$ | 45 - 391 | < 40 - 174 |

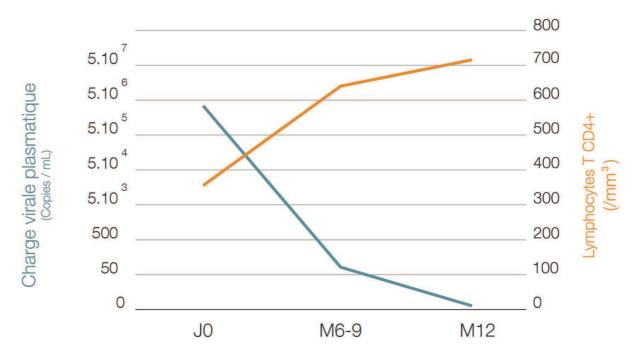


Figure 7. Evolution de la charge virale plasmatique et du compte de lymphocytes T CD4+ des patients en échec virologique.

6.4. Modifications du traitement antirétroviral initial

Le traitement antirétroviral initial a été modifié chez 9 des 55 patients (16,4 %) dans les 6 premiers mois suivant son introduction, c'est-à-dire avant l'évaluation de la CV plasmatique de M6-9, qui constituait l'un des deux objectifs principaux de ce travail.

Cette modification thérapeutique a été réalisée en moyenne à 3,4 mois de traitement.

Les motifs rapportés de cette modification étaient : la simplification thérapeutique afin de favoriser l'observance (n = 2), la survenue d'effets indésirables (n = 6), l'intensification thérapeutique (n = 1).

Les effets indésirables sont usuellement classés selon leur gravité croissante en 4 grades selon la définition de l'ANRS (Annexe 2). Ainsi, parmi les effets indésirables survenus chez 6 patients, il s'agissait :

- d'une neutropénie (622 polynucléaires neutrophiles/mm³) pour 1 patient traité par Lamivudine - Zidovudine - Lopinavir/Ritonavir (effet indésirable grade 3)
- de diarrhées modérées pour 2 patients traités par Emtricitabine Ténofovir -Lopinavir/Ritonavir (effet indésirable grade 1)
- de nausées modérées pour 1 patient traité par Emtricitabine Ténofovir Darunavir/Ritonavir (effet indésirable grade 1)
- de lipoatrophie pour 1 patient traité par Emtricitabine Ténofovir Lopinavir/Ritonavir
- de vertiges et de flou visuel pour 1 patient traité par Zidovudine Didanosine Lopinavir/Ritonavir (effet indésirable grade 2).

Par ailleurs, une intensification thérapeutique par ajout de Raltégravir au schéma initial a été réalisée, à 5,5 mois de l'introduction du traitement initial, chez un patient initialement traité par Emtricitabine - Ténofovir - Darunavir/Ritonavir.

Parmi les patients pour lequel le traitement a été modifié précocement, 3 appartenaient au groupe des 11 patients en échec virologique. Ces 3 patients étaient initialement, respectivement sous Lamivudine - Zidovudine - Lopinavir/Ritonavir, Emtricitabine - Ténofovir - Lopinavir/Ritonavir et Emtricitabine - Ténofovir - Darunavir/Ritonavir.

Les modifications thérapeutiques en fonction du traitement initial reçu sont détaillées sur la figure 8.

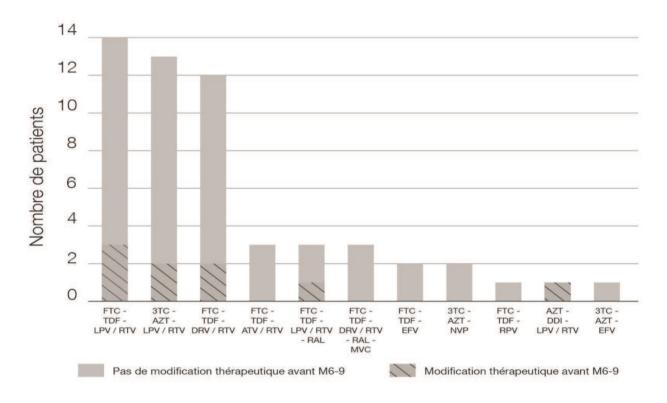


Figure 8. Modification thérapeutique précoce en fonction du traitement initial reçu

Les modifications thérapeutiques ont été les suivantes :

- Trois patients étaient initialement sous Emtricitabine Ténofovir Lopinavir/Ritonavir. Ce traitement a été remplacé, pour tous, par Emtricitabine Ténofovir Atazanavir/Ritonavir.
- Deux patients étaient initialement sous Lamivudine Zidovudine Lopinavir/Ritonavir. Ce traitement a été remplacé, pour tous, par Emtricitabine Ténofovir Lopinavir/Ritonavir.
- Deux patients étaient initialement sous Emtricitabine Ténofovir Darunavir/Ritonavir. Le traitement a été intensifié par l'ajout de Raltégravir pour le premier patient et changé pour Emtricitabine - Ténofovir - Névirapine pour le deuxième patient.
- Un patient était initialement sous Emtricitabine Ténofovir Lopinavir/Ritonavir Raltégravir. Le Raltégravir a été arrêté.
- Un patient était initialement sous Zidovudine Didanosine Lopinavir/Ritonavir. Le traitement a été remplacé par Ténofovir Didanosine Efavirenz.

6.5. Comparaison des patients en succès virologique et des patients en échec virologique

6.5.1. Taux d'échec virologique en fonction du traitement initial

Le taux d'échec virologique selon le traitement antirétroviral initial était (Figure 9) :

- Emtricitabine Ténofovir Lopinavir/Ritonavir : 5/14 (35,7%)
- Lamivudine Zidovudine Lopinavir/Ritonavir : 1/13 (7,7%)
- Emtricitabine Ténofovir Darunavir/Ritonavir : 2/12 (16,7%)
- Emtricitabine Ténofovir Atazanavir/Ritonavir : 1/3 (33,3%)
- Emtricitabine Ténofovir Lopinavir/Ritonavir Raltégravir : 0/3 (0%)
- Emtricitabine Ténofovir Darunavir/Ritonavir Raltégravir Maraviroc : 1/3 (33,3%)
- Emtricitabine Ténofovir Efavirenz : 1/2 (50%)
- Lamivudine Zidovudine Névirapine : 0/2 (0%)
- Emtricitabine Ténofovir Rilpivirine : 0/1 (0%)
- Zidovudine Didanosine Lopinavir/Ritonavir : 0 /1 (0%)
- Lamivudine Zidovudine Efavirenz : 0/1 (0%)

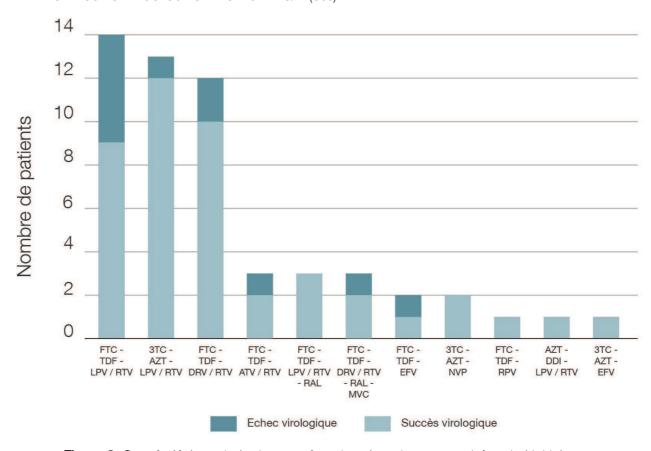


Figure 9. Succès/échec virologique en fonction du traitement antirétroviral initial

6.5.2. Succès/échec virologique à M6-9 et modification thérapeutique précoce en fonction du traitement antirétroviral initial

A M6-9 de traitement, au moment de notre évaluation, les 55 patients suivis pouvaient être dans 4 situations différentes (Figure 10) :

- 38/55 patients (69,1 %) poursuivaient le traitement initial et étaient en succès virologique,
- 6/55 patients (10,9 %) recevaient un traitement différent de la combinaison initiale et étaient en succès virologique,
- 8/55 patients (14,5 %) recevaient le traitement initial et étaient en échec virologique
- 3/55 patients (5,5 %) recevaient un traitement différent de la combinaison initiale et étaient en échec virologique.

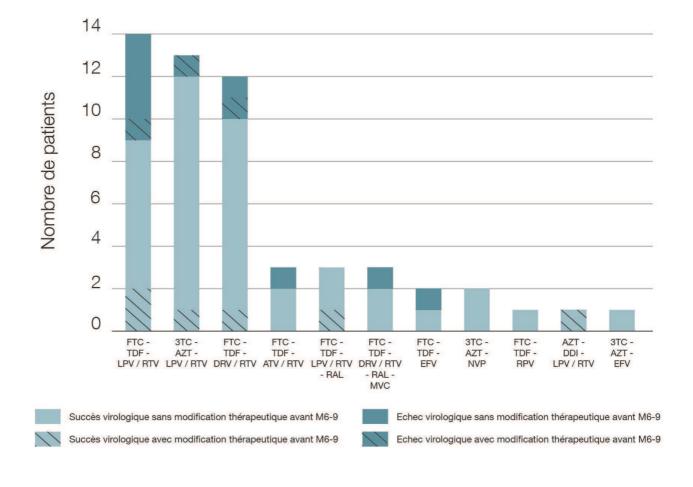


Figure 10. Succès/échec virologique et modification thérapeutique précoce en fonction du traitement initial

6.5.3. Facteurs prédictifs d'échec virologique

A l'issue de l'analyse univariée, aucune variable démographique ou clinique n'est ressortie comme étant associée de façon significative à l'échec virologique à M6-9. (Age : p = 0.60; sexe : p = 0.54; mode de contamination : p = 0.36; origine ethnique : p > 0.99).

Le sous-type viral n'était pas non plus associé de façon significative à l'échec virologique (p = 0,52).

Le schéma antirétroviral initial reçu n'était pas non plus associé à l'échec virologique (p = 0,70).

En revanche, 2 variables étaient associées à l'échec virologique en analyse univariée :

- Le niveau de la CV plasmatique initial des patients en échec virologique était significativement plus élevé que celui des patients en succès virologique à M6-9 (p = 0,03).
- Le nombre initial de LT CD4+ des patients en échec virologique était significativement plus bas que celui des patients en succès virologique à M6-9 (p = 0,04).

L'analyse combinée des variables a été faite sur le modèle d'une régression logistique. Cette analyse multi-variée n'a pas permis la mise en évidence de variable indépendante associée à l'échec virologique.

7. Discussion

Cette étude avait 2 objectifs principaux, d'une part comparer l'efficacité virologique des différentes combinaisons antirétrovirales instaurées au moment du diagnostic de la primo-infection par le VIH et d'autre part, déterminer les facteurs prédictifs de l'échec virologique après 6 mois de traitement antirétroviral.

Dans cette cohorte de 55 patients suivis au CHU de Rouen, aucune différence significative en matière d'efficacité virologique n'a été mise en évidence entre les différentes combinaisons antirétrovirales initiales et aucun facteur prédictif indépendant d'échec virologique n'a été retrouvé à l'issue de l'analyse multivariée.

Ces résultats sont essentiellement liés au faible effectif de la cohorte et à la grande diversité de schémas antirétroviraux prescrits lors de la primo-infection, entraînant une dispersion importante de l'effectif.

Cet effectif limité est dû, (i) à la faible incidence de la primo-infection par le VIH avec une faible proportion de diagnostic établi à ce stade, puisque seuls 12 % des infections par le VIH sont découvertes au stade de primo-infection [1], (ii) à une proportion encore réduite de patients traités dès le diagnostic établi, malgré un recueil effectué sur une période de 10 ans (2003-2013).

La grande variété de schémas antirétroviraux prescrite initialement a eu un effet de dispersion de l'effectif, responsable d'une perte de puissance statistique. Cette variété de combinaisons antirétrovirales initiales est la conséquence de la longue période d'inclusion des patients. En effet, les progrès thérapeutiques et la mise sur le marché de nouvelles spécialités au cours de cette décennie ont entraîné une évolution dans le choix du traitement antirétroviral prescrit.

Par exemple, dans cette cohorte, on constate que l'association Lamivudine - Zidovudine a été remplacée à partir de 2008 par l'association Emtricitabine - Ténofovir.

La conjonction d'un effectif limité de patients et d'une dispersion de cet effectif par la prescription d'une grande variété de combinaisons antirétrovirales initiales a certainement participé aux difficultés de l'analyse statistique et à la mise en évidence d'une différence significative éventuelle entre les différents schémas thérapeutiques.

La deuxième difficulté d'analyse des résultats de cette étude concerne les patients pour lesquels le traitement antirétroviral initial a été modifié avant l'évaluation du critère de jugement principal soit la CV plasmatique entre M6 et M9.

L'analyse statistique a été réalisée dans l'esprit "d'intention de traiter" bien que cette méthode ne s'applique qu'aux études prospectives, contrôlées et randomisées. Ce choix a été retenu pour tenter de résoudre la difficulté d'analyse des patients dont le traitement avait été modifié avant la date d'évaluation à M6-9. Les patients, dont le traitement antirétroviral avait été modifié avant la date d'évaluation ont été inclus dans l'analyse statistique sans prendre en compte la modification thérapeutique précoce et ont donc été analysés avec le traitement qu'ils recevaient initialement.

Cela crée un biais de classement puisque 9 patients sur 55 (16,4% de l'effectif total) sont concernés. L'alternative aurait été soit d'exclure ces patients de l'analyse rendant l'effectif et donc la puissance statistique encore plus faibles, soit d'effectuer une analyse dans l'esprit « traitement reçu », au cours de laquelle les patients sont analysés en fonction de la nature du traitement réellement pris, même s'il ne s'agit pas du traitement alloué initialement, ce qui aurait eu pour effet de disperser encore un peu plus notre effectif.

Il faut noter que les patients pour lesquels une modification thérapeutique précoce avait été réalisée, recevaient initialement des combinaisons très diverses d'antirétroviraux.

Le classement des patients en échec ou en succès virologique mérite également d'être explicité. En effet, il a été choisi comme définition de l'échec virologique, la première mesure de la CV plasmatique après 6 mois de traitement chez des patients dont la CV plasmatique n'avait jamais été indétectable.

Or, dans cette étude rétrospective, en soin courant, cette mesure n'était pas réalisée au même moment du suivi pour chaque patient. Ainsi, un patient était classé en échec virologique parce que sa première CV plasmatique après 6 mois de traitement, mesurée à 6,5 mois était détectable et un autre patient était classé en succès virologique, parce que sa première CV plasmatique après 6 mois de traitement, mesurée à 8 mois était indétectable. Toutefois, la durée moyenne de traitement nécessaire pour rendre la CV plasmatique indétectable est significativement différente entre le groupe de patients en succès virologique et celui en échec, puisque ce délai était de 5,1 mois dans le groupe succès et de 14 mois dans le groupe échec virologique (p = 0.004).

En revanche, il était important de s'efforcer de comprendre la cause de l'échec virologique des 11 patients concernés. Pour cela, un dosage de tous les antirétroviraux a été réalisé, pour tous ces patients, sur le plasma définissant l'échec virologique, congelé et conservé dans la plasmathèque de l'unité de virologie du CHU de Rouen. Par ailleurs, quand il était techniquement réalisable, le test génotypique de résistance aux antirétroviraux a été effectué sur ce même plasma.

Les caractéristiques démographiques de l'ensemble des patients de cette étude sont similaires à celles des patients inclus dans la cohorte PRIMO [46]. Il s'agit d'une population jeune (35,9 ans en moyenne), masculine (87,3 %), caucasienne (90,9 %) et dont le mode de contamination est le plus souvent par rapport homosexuel masculin (52,7 %).

Il faut également noter la proportion importante de patients ayant rapporté un dépistage VIH antérieur (67,3 %). Ce constat est certainement dû au fait, que les patients dépistés au stade de la primo-infection sont pour la majorité des homosexuels masculins, qui sont davantage sensibilisés à l'intérêt du dépistage [47].

La proportion de primo-infection par le VIH symptomatique (81,8 %) dans notre cohorte est également comparable aux données de la littérature [48]. Il existe certainement un biais puisque le caractère symptomatique de la primo-infection par le VIH conduit plus fréquemment les patients à consulter et à se faire dépister, permettant davantage de diagnostics de l'infection par le VIH au contraire des cas de séroconversions asymptomatiques.

Concernant les patients co-infectés par une hépatite B ou C, il ne semble pas que cela puisse interférer avec la réponse virologique initiale au traitement anti-VIH. En effet, aucun de ces patients n'a été traité pour l'hépatite virale ni au moment du diagnostic de la primo-infection, ni dans les deux années qui ont suivi et aucun n'était au stade de cirrhose. Dans la cohorte, 4 patients étaient co-infectés par une hépatite. Un seul de ces patients était en échec virologique et son hépatite C était spontanément guérie.

Sur le plan virologique, la grande majorité des virus observés chez les patients en primoinfection, en France, sont de sous-type B (75 %). Toutefois, ces dernières années, on remarque une augmentation de la prévalence des sous-types non B, passée de 15 % en 1996 à 33 % en 2010-2012 dont 54,7 % de sous-types CRF02 [130]. Au sein de notre cohorte, cette tendance est retrouvée, puisque ces 2 sous-types viraux sont les plus représentés avec 54,5 % de soustypes B et 16,3 % de sous-types CRF02.

En France, la proportion de virus transmis, résistants au minimum à un antirétroviral est estimée à 12,2 %. La résistance concerne essentiellement les INTI (5,6 %), les INNTI (7,1 %) puis les IP (2,1 %) et les INI (1,7 %). Les virus multi-résistants, c'est-à-dire résistants au minimum à 2 molécules de 2 classes d'antirétroviraux différentes, sont beaucoup plus rares (moins de 2 %) [2]. Dans notre cohorte, 14,5 % des patients présentaient au moins une résistance à un antirétroviral : il s'agissait d'une résistance à un INNTI dans 9 % des cas et à un IP dans 5,5 % des cas. Il existe d'ailleurs une relation entre le sous-type viral et la prévalence de la résistance transmise, comme l'ont montré Chaix et *al.* Ainsi, la proportion de virus résistants transmis atteint 15,3 % chez les patients infectés par des virus de sous-types B versus 6,4 % chez les patients infectés par des virus de sous-types B versus 6,4 % chez les patients infectés par des virus de sous-types non-B [130].

Dans notre étude, 11 patients (20 %) étaient en échec virologique après 6 mois de traitement antirétroviral. A l'issue de l'analyse multivariée, aucun facteur prédictif indépendant d'échec virologique n'a été mis en évidence.

En analyse univariée, la CV plasmatique initiale des patients en échec virologique était significativement plus élevée que celle des patients en succès virologique (4,3.10⁶ versus 1,8.10⁶, p = 0.03) et leur nombre de LT CD4+ significativement plus bas que les patients en succès virologique (351 versus 511, p = 0.04). Le niveau de la CV plasmatique initiale n'est donc pas associé de façon indépendante à l'échec virologique à M6-9 mais il existe une tendance qui pourrait contribuer en partie à expliquer la cause de l'échec virologique à M6-9. Il n'existe à notre connaissance aucune étude ayant corrélé le niveau de la CV plasmatique initiale à l'échec virologique après 6 mois de traitement.

Dans notre cohorte, 7 des 11 patients en échec virologique à M6-9 avaient une CV plasmatique indétectable à 12 mois de traitement et la CV plasmatique de ces 11 patients était indétectable en moyenne à 14 mois de traitement. Seul 1 patient avait une CV plasmatique toujours détectable à 24 mois de traitement. Il s'agissait du patient traité par Emtricitabine - Ténofovir - Darunavir/Ritonavir - Raltégravir - Maraviroc qui avait des concentrations plamatiques de Darunavir et de Maraviroc trop faibles.

Dans le cas particulier de la primo-infection par le VIH, la définition habituelle de l'échec virologique (CV plasmatique restant détectable après 6 mois de traitement efficace) ne semble pas pouvoir s'appliquer. Cependant, si l'on compare ces 11 patients aux 44 autres de notre cohorte ayant une CV < 40 copies/ml à M6-9, il s'agit bien d'un échec virologique.

Sans doute que dans cette situation bien particulière de la primo-infection par le VIH avec une CV plasmatique initiale très élevée, et sous réserve d'une bonne observance du traitement, une évaluation à M12 serait plus appropriée.

L'échec virologique pouvait être lié également à une concentration plasmatique d'antirétroviraux insuffisante [131] résultant soit d'un défaut d'observance, soit d'interactions médicamenteuses, soit d'une malabsorption.

Le dosage de tous les antirétroviraux a été effectué, chez les 11 patients en échec virologique, au moment de cet échec. Deux patients présentaient une concentration insuffisante d'au moins une molécule de leur traitement antirétroviral.

Le premier patient traité par Emtricitabine - Ténofovir - Lopinavir/Ritonavir avait une concentration de Lopinavir insuffisante alors que les concentrations plasmatiques des autres molécules antirétrovirales composant son traitement étaient supérieures à la concentration résiduelle attendue. Son traitement habituel rapporté ne comportait que les molécules antirétrovirales. A priori, il n'existait pas d'interaction médicamenteuse pouvant concourir à

diminuer la concentration plasmatique du Lopinavir. Ce patient n'avait pas non plus de syndrome de malabsorption. En revanche, l'observance initiale rapportée par le patient n'était pas optimale. Sa CV plasmatique était indétectable avant M12 de traitement.

Le second patient était inclus dans le protocole Optiprim, dont l'objectif était la comparaison de l'efficacité d'une trithérapie contenant Emtricitabine - Ténofovir - Darunavir/Ritonavir à celle d'une pentathérapie contenant Emtricitabine - Ténofovir - Darunavir/Ritonavir - Raltégravir - Maraviroc, sur la constitution du réservoir viral au moment de la primo-infection par le VIH. Ce patient recevait la pentathérapie.

Dans cet essai, il a été démontré que, dans le bras pentathérapie, il persistait une réplication virale à faible niveau (entre 50 et 400 copies/ml). Les auteurs suspectent que ce résultat paradoxal soit lié à des interactions pharmacologiques entre les cinq molécules, bien que cela n'ait jamais été rapporté ou aux effets immunomodulateurs du Maraviroc [132].

Ce patient n'avait ni traitement associé à son traitement antirétroviral ni syndrome de malabsorption et l'observance rapportée était bonne.

Le fait que 9 des 11 patients aient une concentration d'antirétroviraux supérieure à la concentration résiduelle établie par le laboratoire de pharmacologie du CHU Bichat-Claude-Bernard, témoigne d'une observance thérapeutique correcte et d'un traitement présumé à dose efficace.

Enfin, l'échec virologique pouvait éventuellement être lié à la résistance virale. Deux des 11 patients en échec virologique avaient plusieurs mutations de résistance aux IP. Le virus du premier patient, traité initialement par Lamivudine - Zidovudine - Lopinavir/Ritonavir, présentait une résistance au Saquinavir (L10V, I15V, K20R, I62V) et le virus du second patient, traité initialement par Emtricitabine - Ténofovir - Lopinavir/Ritonavir, présentait une résistance au Saquinavir (I15V, K20R, I62V, V82A) et à l'Indinavir (K20R, M36I, V82A).

Ces mutations de la protéase virale peuvent toucher d'autres IP et notamment le Lopinavir. En effet, les mutations L10V, K20R et V82A peuvent toucher le Lopinavir. Ces 2 patients, traités par Lopinavir, présentaient 2 mutations / 6 pour une résistance au Lopinavir selon l'algorithme de L'ANRS. Ainsi, si ces mutations pouvaient toucher le Lopinavir, elles ne rendaient pas pour autant cette molécule inactive.

De même, les tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux qui ont pu être réalisés au moment de l'échec virologique n'ont pas révélé de nouvelles mutations.

Ainsi, malgré l'annonce diagnostique et la nécessité d'accepter rapidement les bénéfices d'un traitement antirétroviral souvent contraignant et générateur d'effets indésirables, les patients semblent pour la majorité rapidement compliant au traitement. Ils sont infectés par des virus qui, à ce stade de la maladie, ne sont pas résistants, laissant un large choix thérapeutique. La

principale cause de cet échec virologique à M6-9 reste le niveau élevé de la CV plasmatique initiale, ce qui requiert un traitement antirétroviral puissant mais aussi probablement une période de traitement antirétroviral plus longue afin d'obtenir une CV plasmatique indétectable.

Finalement, il ne s'agit peut-être pas de patients en échec virologique mais simplement d'une latence plus longue avant d'obtenir une CV plasmatique indétectable, du fait d'une CV plasmatique initiale significativement plus élevée.

Comme nous l'avons vu précédemment, les études récentes portant sur la primo-infection par le VIH avaient surtout comme objectif de prouver le bénéfice d'instaurer un traitement antirétroviral à cette phase de la maladie. Ceci a été démontré avec un bénéfice tant clinique, qu'immunologique ainsi que sur la constitution du réservoir viral. De même, il semble aujourd'hui clairement établi que le traitement doit être poursuivi sans interruption après son introduction. Ainsi, les recommandations françaises [2], européennes [116] et américaines [117] s'accordent sur l'indication du traitement en phase de primo-infection. En revanche, les recommandations sur les molécules à utiliser ne s'appuient sur aucune étude portant sur les primo-infections mais sont extrapolées des essais thérapeutiques portant sur les patients naïfs de traitement.

Il est recommandé d'utiliser une association fixe d'INTI en raison de son efficacité et de sa facilité d'emploi. Il en existe 3 : Lamivudine - Zidovudine, Abacavir - Lamivudine et Emtricitabine - Ténofovir.

Parmi ces trois associations, la plus pertinente, tant en matière d'efficacité que de tolérance, pour le traitement de la primo-infection par le VIH semble être l'association Emtricitabine - Ténofovir. Sa seule véritable contrainte est la néphrotoxicité du Ténofovir qui doit être évité quand la clairance de la créatinine est inférieure à 60ml/min. Dans notre étude, 69,1 % des patients ont reçu cette association en première intention.

L'association Abacavir - Lamivudine ne peut être instaurée tant que le risque d'hypersensibilité à l'Abacavir n'a pas été écarté par la recherche de l'HLA-B-5701 et donc engendre un délai avant sa prescription qui ne peut être admis dans la primo-infection. Par ailleurs, chez les patients naïfs de traitement antirétroviral, cette association s'est révélée moins efficace que l'association Emtricitabine - Ténofovir en association avec l'Atazanavir ou l'Efavirenz chez les patients ayant une CV plasmatique > 10⁵ copies/ml [133]. Or, la primo-infection par le VIH est associée à une virémie très élevée. Dans notre cohorte, 76,3 % des patients avaient une CV plasmatique > 10⁵ copies/ml. En revanche, il n'y avait pas de différence en matière d'efficacité virologique entre ces 2 associations, lorsque le 3ème agent était le Lopinavir/Ritonavir, et ce quel que soit le niveau de la CV plasmatique initiale [134]. Dans notre étude, aucun patient n'a été traité, en première intention, par cette association.

L'association Zidovudine - Lamivudine a fait la preuve de son efficacité virologique. Néanmoins, elle est pourvoyeuse d'effets indésirables (toxicité mitochondriale) plus importants que l'association Emtricitabine - Ténofovir [135]. On peut noter que l'association Zidovudine - Lamivudine a dû être arrêtée chez 1 patient de l'étude suite à la survenue d'une neutropénie sévère (Effet indésirable grade 3). Cette association n'a plus été prescrite après l'année 2008, supplantée par l'association Emtricitabine - Ténofovir.

La troisième molécule du traitement antirétroviral peut être un INNTI ou un IP.

Les INNTI ont démontré leur efficacité immunologique et virologique. Toutefois, ils doivent être évités, en première intention, dans le traitement de la primo-infection par le VIH. D'une part, il existe un taux de résistance primaire aux INNTI élevé, estimé à 7,1 % dans la cohorte PRIMO, qui incite à ne les prescrire qu'après la réalisation du test génotypique de résistance. D'autre part, la faible barrière génétique du virus vis-à-vis des INNTI expose au risque de sélection rapide de virus résistants non seulement à la molécule prescrite mais également à l'ensemble des INNTI de première génération (Efavirenz et Névirapine) et également aux INTI, notamment à l'Emtricitabine.

Par ailleurs, cette classe thérapeutique a une puissance antirétrovirale moindre que celle des IP notamment, incitant donc à éviter sa prescription chez les patients en primo-infection avec une virémie très élevée.

La tolérance des INNTI en revanche est plutôt bonne. Les troubles neuropsychiques après l'introduction de l'Efavirenz sont le plus souvent transitoires. La Névirapine est plus contraignante, à cause du risque d'hypersensibilité nécessitant une titration de la molécule et une surveillance étroite de la fonction hépatique.

Dans notre étude, 6 patients (10,9 %) ont reçu un INNTI, en première intention : Névirapine (n=2), Efavirenz (n=3, dont un sous la forme combinée Atripla®), Rilpivirine (n=1, sous la forme combinée Evipléra®, CV initiale = 6,1.10⁴ copies/ml). Cinq de ces 6 patients étaient en succès virologique à M6-9. Le patient en échec virologique à M6-9 recevait de l'Atripla®. Sa CV plasmatique initiale était très élevée, à 1,8.10⁶ copies/ml. Son traitement a été modifié au bout de 15 mois et remplacé par Emtricitabine - Ténofovir - Darunavir/Ritonavir permettant d'obtenir une CV plasmatique indétectable à 23 mois de traitement.

Par ailleurs, aucune modification thérapeutique précoce n'a été observée chez les patients sous INNTI, en lien avec une bonne tolérance de ces molécules.

A ce jour, la classe des IP reste recommandée, en première intention, comme 3ème agent du traitement antirétroviral de la primo-infection par le VIH. En effet, cette classe possède une barrière génétique plus élevée que les INNTI. Il n'existe, cependant, aucune étude comparant l'efficacité des différents IP au cours de la primo-infection par le VIH. Les études comparant les

IP entre eux concernent les patients naïfs de traitement antirétroviral. Si les données de ces importantes études concernant la tolérance, les effets indésirables et le profil d'interaction des différents IP peuvent participer au choix d'une molécule plutôt qu'une autre, au cours de la primo-infection par le VIH (comme à n'importe quel moment de la maladie à VIH), le niveau élevé de la CV plasmatique au cours de la primo-infection rend la transposition de leurs résultats difficiles et explique la nécessité de travaux spécifiques.

Dans l'essai CASTLE, portant sur 833 patients naïfs de traitement, en association avec Emtricitabine - Ténofovir, l'Atazanavir/Ritonavir présentait une efficacité virologique identique à celle du Lopinavir/Ritonavir, mais avec une tolérance clinique et lipidique meilleure [136, 137].

Dans l'essai ARTEMIS, portant sur 689 patients naïfs de traitement, en association avec Emtricitabine - Ténofovir, le Darunavir/Ritonavir était plus efficace que le Lopinavir/Ritonavir, chez les patients ayant une CV > 10⁵ copies/ml avec là encore, une meilleure tolérance clinique [138].

Ainsi, le Darunavir/Ritonavir semble être l'IP à privilégier tant en terme d'efficacité que de tolérance dans le traitement initial de la primo-infection par le VIH.

Dans notre étude, 49 patients ont reçu un IP en 1ère intention: Lopinavir/Ritonavir (n=31), Darunavir/Ritonavir (n=15) et Atazanavir/Ritonavir (n=3). La comparaison des IP est rendue difficile dans cette étude, en raison d'effectifs faibles et non homogènes dans chaque groupe de traitement, d'association d'INTI différents au sein de chaque groupe ou de schémas non conventionnels, tels que la tentative d'intensification thérapeutique par quadrithérapie.

Les INI, comme troisième agent, ne sont pas recommandés en France, en première intention [2], dans le traitement de la primo-infection par le VIH. Cependant, cette classe thérapeutique pourrait constituer une alternative prometteuse. Ainsi, le Raltégravir a été comparé à l'Efavirenz dans un essai randomisé, en association à Emtricitabine - Ténofovir et a fait la preuve de sa non-infériorité en matière d'efficacité virologique avec une décroissance de la CV plasmatique plus rapide et une tolérance meilleure [139].

Dans l'essai ACTG, portant sur 1809 patients naïfs de traitement, le critère combinant efficacité virologique et tolérance était meilleur dans le groupe de patients traités par Raltégravir que dans les groupes traités par Atazanavir/Ritonavir ou par Darunavir/Ritonavir [140].

L'étude Flamingo, portant sur 484 patients naïfs de traitement, a montré la supériorité du Dolutégravir, nouvelle spécialité de la classe des INI par rapport au Darunavir/Ritonavir et particulièrement lorsque la CV plasmatique initiale était élevée [141].

Dans notre étude, 6 patients recevaient un schéma antirétroviral contenant du Raltégravir. Il s'agissait toujours d'un quatrième agent dans le cadre d'une tentative d'intensification thérapeutique. Parmi ces 6 patients, 3 étaient inclus dans le protocole Optiprim et comme nous

l'avons déjà noté, un échec virologique à M6-9 a été constaté pour un des patients recevant la pentathérapie.

Par ailleurs, un patient a vu son traitement modifié précocement, avec arrêt du Raltégravir par le clinicien qui avait jugé son observance insuffisante, l'exposant au risque de sélection de virus résistant à cette molécule et aux autres INI.

Le test génotypique de résistance aux INI n'avait pas été réalisé initialement, conformément aux recommandations, mais il a pu été réalisé pour les besoins de cette étude. A postériori, il s'avérait que la résistance au Raltégravir était présente chez les virus transmis à ce patient. La mutation en cause était la E157Q, entrant probablement dans le cadre du polymorphisme.

Il ne s'agit que d'un cas unique dans notre série et le patient était en succès virologique à M6-9. La résistance transmise aux INI est inférieure à 2 % mais la faible barrière génétique du Raltégravir et de l'Elvitégravir doit inciter le clinicien à la prudence.

Le traitement antirétroviral initial a été modifié chez 9 patients (16,4 %) des 55 patients, dans les 6 premiers mois suivant son introduction, en moyenne à 3,4 mois de traitement.

Les motifs rapportés de cette modification étaient : la survenue d'effets indésirables (n=6), la simplification thérapeutique afin de favoriser l'observance (n=2) et l'intensification thérapeutique (n=1).

Seul 1 patient a présenté un effet indésirable de grade 3 (neutropénie sévère à la Zidovudine). Le traitement a été arrêté parce que cet effet indésirable mettait en danger le patient. En revanche, pour les 5 autres patients, leurs effets indésirables (diarrhées modérées pour 2 patients traités par Emtricitabine - Ténofovir - Lopinavir/Ritonavir, nausées modérées pour 1 patient traité par Emtricitabine - Ténofovir - Darunavir/Ritonavir, lipoatrophie pour 1 patient traité par Emtricitabine - Ténofovir - Lopinavir/Ritonavir, vertiges et flou visuel pour 1 patient traité par Zidovudine - Didanosine - Lopinavir/Ritonavir étaient gênants sans toutefois être graves (grade 1 ou 2). Néanmoins, leur traitement antirétroviral a été modifié afin de favoriser le plus tôt possible leur adhésion au traitement et donc leur observance.

En effet, aujourd'hui, la moindre toxicité et la meilleure tolérance des traitements antirétroviraux représentent deux atouts fondamentaux pour la pérennité du schéma thérapeutique. Pour atteindre cet objectif, il est indispensable d'allier l'efficacité du traitement, avec la tolérance et la simplicité d'administration, pour une bonne adhésion du patient, renforcée par un soutien à l'observance.

8. Conclusion et perspectives

Les deux objectifs ayant conduit à la réalisation de ce travail étaient d'une part, d'essayer de comparer l'efficacité virologique de différents régimes d'antirétroviraux prescrits au cours de la primo-infection par le VIH, étant donné l'absence de recommandation de niveau de preuve élevé dans cette situation, et d'autre part, de déterminer des facteurs pouvant prédire l'échec virologique chez les patients traités.

L'étude de cette cohorte de 55 patients présentant une primo-infection par le VIH, traités entre 2003 et 2013 au CHU de Rouen, n'a montré aucune différence en matière d'efficacité virologique entre les différentes combinaisons d'antirétroviraux utilisées.

Ce travail présente de nombreuses limites : il s'agit d'une étude rétrospective reprenant la prescription d'antirétroviraux durant 10 ans. Or pendant cette période, les habitudes de prescriptions ont évolué au gré des nouvelles molécules et de l'accumulation de données permettant de mieux utiliser la thérapeutique disponible. L'absence de recommandation a eu pour effet mécanique de disperser notre effectif par la prescription de schémas d'antirétroviraux très variés, et les modifications thérapeutiques précoces, c'est à dire avant 6 mois de traitement, ont créé un biais de classement de notre effectif.

Aucun facteur prédictif indépendant d'échec virologique après 6 mois de traitement antirétroviral n'a pu être mis en évidence au sein de notre cohorte, que ce soit l'âge, le sexe, le mode de contamination, l'origine ethnique, le sous-type viral, le nombre initial de LT CD4+ ou le niveau de la CV initiale. Dans notre étude, la résistance aux antirétroviraux n'était pas responsable de l'échec virologique, et le sous-dosage en antirétroviraux par inobservance thérapeutique notamment, n'était potentiellement responsable que d'une faible proportion des échecs virologiques observés.

En revanche, la CV plasmatique initiale des patients en échec virologique était significativement plus élevée que celle des patients en succès virologique.

La nécessité d'un temps plus long afin d'obtenir une CV indétectable lorsque celle-ci est initialement très élevée paraît aller de soi. Cependant, ceci n'a, à notre connaissance, pas été démontré à ce jour.

En comparaison des 44 patients en succès virologique, les 11 patients ayant une CV plasmatique encore détectable après 6 à 9 mois de traitement antirétroviral répondent à la définition de l'échec virologique. Toutefois, tous les patients en échec virologique, excepté un, finissent par avoir une CV plasmatique indétectable, en moyenne après 14 mois de traitement.

S'agit-il d'un véritable échec virologique ou d'un retard d'efficacité du fait d'une CV plasmatique initiale très élevée ?

Les implications pratiques de ce constat sont importantes. Sans doute que dans cette situation bien particulière de primo-infection par le VIH, associée à une CV plasmatique initiale très élevée, sous réserve d'une bonne observance du traitement, évaluée par des dosages plasmatiques, et d'une décroissance constante de la CV plasmatique, une évaluation à 12 mois de traitement paraît plus appropriée.

Alors que peut-on retenir de ce travail?

Concernant le choix de la combinaison antirétrovirale de première intention au cours de la primo-infection par le VIH, l'association fixe Emtricitabine - Ténofovir constitue un choix logique en l'absence de contre-indication, compte tenu du temps nécessaire à l'obtention des résultats du typage HLA, mais surtout de l'excès d'échecs virologiques constaté avec l'association fixe Abacavir - Zidovudine lorsque la CV plasmatique est élevée.

Le choix d'un IP comme troisième agent semble également raisonnable au regard de la puissance virologique et de la barrière génétique élevée de cette classe thérapeutique.

Cette hypothèse mériterait d'être confirmée par un essai thérapeutique prospectif qui comparerait d'une part les IP aux INNTI mais également les différents IP entre eux.

Par ailleurs, les INI pourraient également constituer une alternative en tant que troisième agent étant donné leur rapidité d'action. L'évaluation de leur place dans le traitement de la primo-infection par le VIH paraît également nécessaire.

Annexes

Annexe 1. Algorithme d'interprétation des tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux de l'ANRS. Version N°23. Septembre 2013.

ANRS - AC 11: RESISTANCE GROUP GENOTYPE INTERPRETATION: NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

| | Mutations associated with resistance | Mutations associated with « possible resistance » |
|---------|--|---|
| ZDV | T215Y/F At least 3 mutations among: M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E [1, 2, 3, 4] Q151M Insertion at codon 69 | • T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V [1, 2, 3, 4] |
| 3TC/FTC | M184V/I Insertion at codon 69 | K65R [11, 12, 16] Q151M |
| ddl | At least a score of + 2 among: M41L + T69D + 215Y/F + K219Q/E - K70R - M184 V/I [5, 14, 15, 17, 18] L74V/I [19] Q151M Insertion at codon 69 | • K65R [11, 12] |
| d4T | V75A/M/S/T T215Y/F [6] At least 3 mutations among: M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E [4, 7, 14, 15] K65R [30, 31, 32] Q151M Insertion at codon 69 | • T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V [4, 7] |
| ABC | At least 4 mutations among: M41L, D67N, M184V/I, L210W, T215Y/F [8, 19, 29] K65R [9, 11, 12] L74V/I [24, 25, 26, 27, 28, 29] Y115F Q151M Insertion at codon 69 | 3 mutations among: M41L, D67N, M184V/I, L210W, T215Y/F [8, 19, 29] |
| TDF | At least 6 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215Y/F [13, 20, 33] K65R/E [9, 10, 11, 12, 34] Insertion at codon 69 K70E [21, 22, 23] | 3, 4 or 5 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215Y/F [13, 33] |

ZDV: zidovudine, 3TC: lamivudine, FTC: emtricitabine, ddl: didanosine, d4T: stavudine, ABC: abacavir, TDF: tenofovir

GENOTYPE INTERPRETATION: NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

| | Mutations associated with resistance | Mutations associated with « possible resistance » |
|-----|---|--|
| EFV | • L100I • K101E • K103H/N/S/T [1] • V106M [2] • E138K [12, 13] • Y181C/I • Y188C/L • G190A/C/E/Q/S/T/V • P225H • M230L | |
| NVP | A98S (for HIV-1 subtype C only) [3] L100I K101E K103H/N/S/T [1] V106A/M [2] Y181C/I Y188C/H/L G190A/C/E/Q/S/T/V M230L | • E138K [13] |
| ETR | At least 4 among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, Y181C/I, G190A/S, M230L [4, 7, 8, 9, 10, 11] E138K [12, 13] Y181V [5, 6] Y181C+H221Y [7] | 3 mutations among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, Y181C/I, G190A/S, M230L [4, 7, 8, 9, 10, 11] E138A/G/Q/R [5, 6, 7, 8] |
| RPV | K101E/P [9, 13] E138A/G/K/Q/R/S [12, 13, 14] V179L [9] Y181C/I/V [13] Y188L [9] H221Y [13] M230/IL/V [9] L100I + K103N/S [9, 15] L100I + K103R + V179D [15] | |

EFV: efavirenz, NVP: nevirapine, ETR: etravirine, RPV: rilpivirine

GENOTYPE INTERPRETATION: PROTEASE INHIBITORS

| | Mutations associated with resistance | Mutations associated with « possible resistance » |
|----------------------------|--|--|
| IDV | M46I/L V82AIF/M/S/T [11] I84AIV [8] L90M and at least 2 among: K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I | • L90M |
| SQV/RTV 1000/100 mg BID | G48V At least 4 mutations among: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [9] | 3 mutations among: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [9] |
| NFV | D30N I844/V [8] N88S/D L90M | V82A/F/S/T and at least 2 among: L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I [1] |
| FPV/RTV | I50V V32I and I47A/V [2, 13, 14] At least 4 mutations among: L10F/I/V, L33F, M36I, | |
| 700/100 mg BID | 154A/L/M/S/T/V, 162V, V82A/C/F/G, 184V, L90M [2, 20] | |
| LPV/r | At least 6 mutations among: L10F/l/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [3, 4, 5, 21] I47A [15, 16] L76V [18, 19] | 4 or 5 mutations among: L10F/l/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46l/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [3, 4, 5, 21] |
| ATV/RTV | • I50L [6] | |
| 300/100 mg QD | N88S [28,29,30] | |
| | At least 3 mutations among: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M [7, 12, 22] | |
| TPV/RTV 500/200 mg BID | At least a score of + 3*: 36I/L/V – 53L/W/Y + 58E + 69I/K/N/Q/R/Y + 89I/M/R/T/V [10, 23] | A score of + 2*: 36I/L/V – 53L/W/Y + 58E + 69I/K/N/Q/R/Y + 89I/M/R/T/V [10, 23] |
| DRV/RTV 600/100 mg BID | At least 4 mutations among: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V [17, 24, 25, 26] | 3 mutations among: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V [17, 24, 25, 26] |

IDV: indinavir, SQV: saquinavir, NFV: nelfinavir, RTV: ritonavir, FPV: fosamprenavir, LPV: lopinavir, ATV:atazanavir, TPV: tipranavir, DRV: darunavir

^{*} Insufficient data for HIV-1 subtype non-B

GENOTYPE INTERPRETATION: FUSION INHIBITOR

| | Mutations associated with resistance |
|-----|---|
| ENF | G36A/D/E/S/V [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7] V38A/E/K/M |
| T20 | Q40H/K/P/T N42D/T |
| | N43D/H/K/SL44M |
| | • L45Q/M |

ENF (T20): enfuvirtide

GENOTYPE INTERPRETATION: INTEGRASE INHIBITORS

| | Mutations associated with resistance | Mutations associated with « possible resistance » |
|-----|--|--|
| RAL | • T66K [10] • E92Q [1, 2] • G118R [10] • F121Y [10] • G140A/S [7] • Y143A/C/G/H/R/S [1, 3, 4, 5, 8, 14] | mutations associated with a possible resistance # |
| | Q148E/G/H/K/R [1, 2] V151L [9] N155H/S/T [1, 2, 9] E157Q [2] | |
| EVG | • T66I/A/K [6] • E92Q [6] • F121Y [9] • E138K • G140C/S • Y143A/C/G/H/R/S [14] • P145S [9] • S147G • Q148H/R/K [6] • V151L [9] • N155H/S/T [6,9] • E157Q [11] | |
| DTG | G118R [12,13] V151L [9] S153Y T66K + L74M E92Q + N155H Q148H/K/R + at least 2 mutations among: L74I or E138A/K/T or G140A/C/S [15] Q148R + N155H R263K [16] | T66K [9] S153F Q148H/K/R + 1 mutation among: L74I or E138A/K/T or G140A/C/S [15] |

RAL: raltegravir, EVG: elvitegravir, DTG: dolutegravir

Annexe 2. Echelle ANRS de cotation de la gravité des évènements indésirables. Version N°6 du 09/09/2003.

Cette échelle de cotation constitue un guide de travail destiné à :

- Ne pas omettre un événement indésirable grave à déclarer au promoteur (classé 4 dans l'échelle de cotation)
- Graduer la gravité d'un symptôme clinique ou biologique observé dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale
- Harmoniser les pratiques d'évaluation de la symptomatologie et leur cotation dans les protocoles de l'ANRS

En pratique, les critères évalués sont regroupés par appareil ; il s'agit d'une table symptomatique non exhaustive (et non d'une classification de pathologies) : notre choix s'est porté sur les signes cliniques et biologiques les plus fréquemment observés ou dont la surveillance est impérative pour assurer la protection des personnes se prêtant à la recherche.

Certains protocoles peuvent nécessiter des critères supplémentaires : pour les évaluer, on peut se référer au tableau ci-dessous :

| DEGRE 1 : | Anomalie légère | gêne légère ou transitoire, sans limitation de l'activité quotidienne habituelle ; ne nécessite pas d'intervention médicale ou de traitement correcteur. |
|-----------|------------------|---|
| DEGRE 2 : | Anomalie modérée | limitation partielle de l'activité quotidienne habituelle; une intervention médicale ou un traitement correcteur ne sont pas obligatoirement nécessaires. |
| DEGRE 3: | Anomalie sévère | limitation de l'activité quotidienne habituelle; nécessite une intervention médicale et un traitement correcteur, hospitalisation possible. |
| DEGRE 4 : | Menace vitale | activité très limitée; nécessitant une intervention médicale et un traitement correcteur, presque toujours en milieu hospitalier. |

Abréviations utilisées dans la table :

IV : Intraveineux

N : Limite Supérieure de la Normale

EMG : Electromyogramme

P.A.S : Pression Artérielle Systolique
P.A.D : Pression Artérielle Diastolique
V.E.M.S : Volume Expiratoire Maximal Seconde

T.C.A : Temps de Céphaline Activée

Taux de prothrombine (%) : Correspond au temps de Quick (sec)

Ce document a été rédigé conjointement par C. Tonéatti (INSERM SC10), Dr A. Bouxin-Métro (ANRS), Pr J. Dormont (ANRS).

Ce document est sous la propriété exclusive de l'ANRS et ne doit pas être modifié ou publié sans l'accord des auteurs. Toute utilisation est soumise à l'accord préalable de l'ANRS.

Par ailleurs, nous attirons votre attention sur le fait que cette échelle a été conçue pour utilisation dans les pathologies HIV, HCV ou HBV.

EVENEMENTS BIOLOGIQUES

| | DEGRES | DEGRE 1 Léger | DEGRE 2 Modéré | DEGRE 3 Sévère | DEGRE 4 Menace vitale | | |
|-------------|--|-------------------|-----------------------------|--|--|--|--|
| HEMATOLOGIE | | | | | | | |
| 1 | Hémoglobine (g/dl) | 8,00 – 9,40 | 7,00 – 7,99 | 6,50 – 6,99 | < 6,50 | | |
| 2 | Leucocytes (/mm3) | 3 000 – 3 900 | 2 000 - 2 999 | 1 000 – 1 999 | < 1 000 | | |
| 3 | Neutrophiles (/mm3) | 1 000 – 1 500 | 750 – 999 | 500 – 749 | < 500 | | |
| 4 | Plaquettes (/mm3) | 75 000 – 99 000 | 50 000 – 74 999 | 20 000 – 49 999 | < 20 000 ou pétéchies diffuses | | |
| 5 | Taux de Prothrombine (%) | / | 45 − ≤ 70 | 20 - < 45 | < 20 | | |
| 6 | T.C.A | 1,00 – 1,66 x N | > 1,66 - 2,33 x N | > 2,33 – 3,00 x N | > 3,00 x N | | |
| | | | BIOCHIMIE | | | | |
| | | Biochimic | e Hépatique et Pancréatique | | | | |
| 7 | AST (SGOT) (UI/I) | 1,25 – 2,50 x N | > 2,50 – 5,00 x N | > 5,00 – 10,00 x N | > 10,00 x N | | |
| 8 | ALT (SGPT) (UI/I) | 1,25 – 2,50 x N | > 2,50 - 5,00 x N | > 5,00 – 10,00 x N | > 10,00 x N | | |
| 9 | GAMMA GT (UI/I) | 1,25 – 2,50 x N | > 2,50 - 5,00 x N | > 5,00 - 10,00 x N | > 10,00 x N | | |
| 10 | Phosphatases alcalines (UI/l) | 1,25 – 2,50 x N | > 2,50 - 5,00 x N | > 5,00 – 10,00 x N | > 10,00 x N | | |
| 11 | Hyperbilirubinémie (µmol/l) | 1,25 – 2,50 x N | > 2,50 - 5,00 x N | > 5,00 – 10,00 x N | > 10,00 x N | | |
| 12 | Amylasémie (UI/l) / Lipasémie (UI/l) / Pancréatite | ≥ 1,25 – 2,50 x N | > 2,50 – 5,00 x N | > 3,00 x N avec douleur abdominale aiguë et/ou imagerie évocatrices d'une pancréatite aiguë. | > 3,00 x N avec douleur abdominale et signes de choc. | | |
| 13 | CPK (UI/I) | 1,25 – 2,50 x N | > 2,50 - 5,00 x N | > 5,00 – 10,00 x N | > 10,00 x N | | |
| | | | Bilan Lipidique | | | | |
| 14 | Hypertriglycéridémie (mmol/l) | 1 | 4,50 - 8,59 | 8,60 – 13,70 | > 13,70 | | |
| 15 | Hypercholestérolémie (mmol/l) | > N - 7,75 | > 7,75 - 10,34 | > 10,34 – 12,92 | > 12,92 | | |

| | DEGRES | DEGRE 1 Léger | DEGRE 2 Modéré | DEGRE 3 Sévère | DEGRE 4 Menace vitale | | |
|---|--|--|--|--------------------------------------|--|--|--|
| Electrolytes / Evaluation de la fonction rénale / Métabolisme | | | | | | | |
| 16 | Hyponatrémie (mEq/l) | 130 – 135 | 123 – 129 | 116 – 122 | < 116 | | |
| 17 | Hypernatrémie (mEq/l) | 146 – 150 | 151 – 157 | 158 – 165 | > 165 | | |
| 18 | Hypokaliémie (mEq/l) | 3,2-3,4 | 2,8-3,1 | 2,5 – 2,7 | < 2,5 | | |
| 19 | Hyperkaliémie (mEq/l) | 5,6 – 6,0 | 6,1 - 6,5 | 6,6 – 7,0 | > 7,0 | | |
| 20 | Bicarbonates (mEq/l ou mmol/l) | 20,00 - 24,00 | 15,00 - 19,99 | 10,00 – 14,99 | < 10,00 | | |
| 21 | Créatininémie (µmol/l) | 1,00 – 1,50 x N | > 1,50 – 3,00 x N | > 3,00 - 6,00 x N | > 6,00 x N ou dialyse requise | | |
| 22 | Urée sanguine (UI/I) | 1,25 – 2,5 x N | 2,6 – 5,0 x N | 5,1 – 10 x N | > 10 x N | | |
| 23 | Hypocalcémie (mmol/l) | 1,95 - 2,10 | 1,75 – 1,94 | 1,50 – 1,74 | < 1,50 | | |
| 24 | Hypercalcémie (mmol/l) | 2,65 – 2,87 | 2,88 – 3,13 | 3,14 – 3,38 | > 3,38 | | |
| 25 | Hypophosphatémie (mg/dl) | 2,0 - 2,4 | 1,5 – 1,9 | 1,0-1,4 | < 1,0 | | |
| 26 | Hyperuricémie (µmol/l) | 1,25 – 2,00 x N | > 2,00 - 5,00 x N | > 5,00 - 10,00 x N | > 10,00 x N | | |
| 27 | Hypoglycémie (mmol/l) | 3,1 – 3,6 | 2,2 – 3,0 | 1,7 – 2,1 | < 1,7 | | |
| 28 | Hyperglycémie (mmol/l) | 6,1 – 7,0 | > 7,0 - 16,5 | > 16,5 sans cétose. | Cf. diabète Item n°52 (degré 4) | | |
| 29 | Lactate (mmol/l) (prélèvement sur sang veineux) | 2,00 – 2,99* | 3,00 – 3,99** | 4,00 - 4,99** | ≥ 5,00*** | | |
| | | i | Biochimie Urinaire | | | | |
| 30 | Protéinurie (bandelettes) | + | ++ | ≥+++ | Syndrome néphrotique | | |
| 31 | Hématurie | ≥ 80 hématies/µl à la bandelette réactive. | ≥ 200 hématies/µl à la bandelette réactive. | Macroscopique avec ou sans caillots. | Obstructive ou nécessitant une transfusion sanguine. | | |

^{*} Lactatémie de degré 1: Un dosage de confirmation est nécessaire dans les 8 à 10 jours

** Lactatémie de degré 2, 3 : Un dosage de confirmation est nécessaire dès le lendemain.

*** Lactatémie de degré 4 : un dosage de confirmation est nécessaire immédiatement

EVENEMENTS CLINIQUES

| DEGRES | | DEGRE 1 Léger | DEGRE 2 Modéré | DEGRE 3 Sévère | DEGRE 4 Menace vitale |
|--------|---------------|--|--|--|--|
| | | Troubles Gastro-in | ntestinaux / Hépatiques / Pancré | atiques | |
| 32 | Nausée. | Transitoire, alimentation normale. | Alimentation limitée durant moins de 3 jours. | Alimentation limitée durant plus de 3 jours. | Alimentation limitée aux liquides. Hospitalisation requise. |
| 33 | Vomissement. | Transitoire : 2 − 3 épisodes / jour ou durée ≤ 1 semaine. | Répété : 4 – 5 épisodes / jour ou durée > 1 semaine. | Vomissements solides/liquides pendant 24 h. Hypotension orthostatique. Perfusion requise. | Hospitalisation pour choc hypovolémique. |
| 34 | Diarrhée. | Transitoire, 3-4 selles / jour, diarrhée ≤ 1 semaine. | Persistante, 5-7 selles / jour, diarrhée > 1 semaine. | > 7 selles / jour ou nécessitant une perfusion. Selles sanglantes. | Hospitalisation, choc hypovolémique, perfusion. |
| 35 | Constipation. | / | Douleur abdominale modérée 78 h sans selles. Nécessitant un traitement. | Météorisme. Nécessité d'un traitement évacuateur ou traitement en milieu hospitalier. | Météorisme avec vomissement ou occlusion. |
| 36 | Dysphagie. | Inconfort léger, en déglutissant. | Difficulté pour avaler mais alimentation possible. | Incapacité à avaler les solides. | Incapacité à avaler les liquides, perfusion requise. |
| 37 | Oesophagite. | Pyrosis survenant moins d'une fois par semaine | Pyrosis survenant au moins une fois par semaine mais amélioré par les IPP* | Pyrosis survenant au moins une fois par semaine non amélioré par les IPP* | Intolérance alimentaire et vomissements |

^{*} IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

| | DEGRES | DEGRE 1 Léger | DEGRE 2 Modéré | DEGRE 3 Sévère | DEGRE 4 Menace vitale |
|----|---|---|---|--|---|
| | | T | roubles respiratoires | | |
| 38 | Bronchospasme. | Transitoire, pas de traitement, VEMS 70 % - < 80 %. | Permanent, amélioration sous bronchodilatateur VEMS 50 % - < 70 %. | Persistant sous bronchodilatateur. VEMS 25 % - < 50 %. | Cyanose, VEMS < 25 % intubation. |
| 39 | Dyspnée. | Dyspnée à l'effort. | Dyspnée au cours de l'activité habituelle. | Dyspnée de repos. | Dyspnée nécessitant une assistance respiratoire. |
| | | 7 | roubles musculaires | | |
| 40 | Myalgies (en dehors d'un point d'injection). | Myalgies légères pendant moins de 4 semaines et ne nécessitant pas de traitement antalgique. | Présence d'un des signes suivants : 1 – Myalgies légères à modérées pendant plus de 4 semaines et/ou pouvant nécessiter un traitement par antalgiques de niveau I*. 2 – Prédominance des troubles à l'effort (difficulté à monter les escaliers ou à se relever de la position assise). Peut marcher sans assistance. Confirmation optionnelle par recherche d'anomalie biologique (CPK), électromyographique (EMG) ou histologique (biopsie musculaire). | Présence d'un des signes suivants : 1 – Myalgies modérées à sévères pendant plus de 4 semaines nécessitant un traitement par antalgiques de niveau I/II*. 2 – Aide nécessaire pour la marche et les activités de la vie quotidienne. Confirmation paraclinique recommandée (CPK, EMG et/ou biopsie musculaire). | Présence d'un des signes suivants : 1 – Myalgies sévères non liées à l'effort nécessitant un traitement par antalgiques de niveau II/III*. 2 – Faiblesse musculaire rendant la marche impossible sans assistance. 3 – Rhabdomyolyse aiguë (avec ou sans insuffisance rénale). Confirmation paraclinique nécessaire (biologie, EMG et/ou biopsie musculaire). |

* Antalgiques de niveau I Antalgiques périphériques (paracétamol et/ou salicylés ou AINS)

* Antalgiques de niveau II Opiacés d'action faible (codèine, dextropropoxyphène), agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine)

* Antalgiques de niveau III Morphine

97

| | DEGRES | DEGRE 1 Léger | DEGRE 2 Modéré | DEGRE 3 Sévère | DEGRE 4 Menace vitale |
|----|--|--|---|---|--|
| | | | Troubles endocriniens | | |
| 50 | Hyperthyroïdie | Hyperthyroïdie infraclinique. TSH basse. T3 et T4 libres normales | Thyrotoxicose modérée non compliquée. Traitement indiqué. | Exophtalmie maligne. Arythmie cardiaque. Myopathie. | Crise thyrotoxique et/ou insuffisance cardiaque. |
| 51 | Hypothyroïdie | Hypothyroïdie infraclinique. TSH augmentée mais inférieure à 12 mU/l. T4 libre normale. | Hypothyroïdie franche sans complications. Traitement nécessaire. | Hypothyroïdie sévère avec signes cliniques multiples. Traitement urgent. Hospitalisation à considérer. | Coma myxoedemateux. |
| 52 | Diabète / Hyperglycémie | Hyperglycémie modérée à jeun 6,1 et ≤ 7 mmol/l. Pas de traitement immédiat | Glycémie à jeun : > 7 mmol/l. Nécessité de régime alimentaire éventuellement complété par des antidiabétiques oraux. | Glycémie à jeun : > 16,5 mmol/l avec ou sans signes cliniques. Insulinothérapie indiquée. | Acidocétose ou Hyperosmolarité (> 27,8 sans acidose) |
| | | | Troubles cutanés | | |
| 53 | Eruptions cutanées et/ou muqueuses. | Erythème, prurit modérés. | Eruption étendue maculo-papuleuse avec ou sans prurit. | Eruption étendue papulo- vésiculeuse ou suintante. Purpura palpable (évocateur de vascularite). Erythème polymorphe. Ulcérations cutanées ou muqueuses de faible étendue. | Toute atteinte cutanée et/ou muqueuse bulleuse (type Lyell ou Stevens-Johnson). Erythrodermie fébrile accompagnée ou non d'autres signes évoquant une hypersensibilité. Nécrose cutanée nécessitant une excision chirurgicale. |
| 54 | Manifestations d'hypersensibilité immédiate s'accompagnant ou non de signes cutanés. | 1 | Urticaire aigüe localisée. | Urticaire géante, œdème de Quincke. | Choc anaphylactique. |

| | DEGRES | DEGRE 1 Léger | DEGRE 2 Modéré | DEGRE 3 Sévère | DEGRE 4 Menace vitale | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|
| Troubles cardiovasculaires | | | | | | | | | | |
| 41 | Hypertension artérielle | Transitoire ou permanente ; P.A augmentée ≤ 20 mmHg, et PAS 140-150 ou PAD 90-99. | Permanente P.A augmentée > 20 mmHg et PAS 160-179 ou PAD 100-109. | Permanente. PAS ≥ 180 ou PAD > 110 | Hypertension artérielle maligne ou accélérée. | | | | | |
| 42 | Hypotension orthostatique | P.A systolique diminuée ≤ 20 mmHg en position orthostatique. Pas de traitement. | P.A systolique diminuée > 20 mmHg, durable mais corrigée par apport liquidien per os. | Perfusion requise. | Choc hypovolémique, nécessitant une hospitalisation. | | | | | |
| 43 | Troubles du rythme cardiaque ventriculaire | Ī | Extrasystoles ventriculaires isolées, pas de traitement, symptomatiques ou non. | Troubles du rythme cardiaque récurrents, persistants, ou symptomatiques. Nécessitant un traitement. | Arythmie nécessitant une hospitalisation. | | | | | |
| 44 | Allongement de l'intervalle QTc | / | Homme : > 450 et < 500 ms Femme : > 470 et < 500 ms | > 500 ms | > 500 ms avec manifestations cliniques (troubles du rythme ventriculaire, syncope, torsade de pointe) | | | | | |
| 45 | Ischémie cardiaque | 1 | Douleur atypique en cours d'exploration | Apparition d'un angor d'effort, contrôlé sous traitement. | Infarctus du myocarde, angor instable, syndrome de menace. | | | | | |
| 46 | Péricardite | Découverte fortuite d'un petit épanchement à l'échographie. | Epanchement modéré peu symptomatique. Pas de traitement ou d'intervention jugés nécessaires dans l'immédiat. | Epanchement modéré ou important symptomatique mais sans tamponnade. Traitement indiqué et hospitalisation à considérer (ou prolongation d'hospitalisation) | Tamponnade. Hospitalisation et intervention nécessaires. | | | | | |
| 47 | Accident vasculaire cérébral. | 1 | / | Accident ischémique transitoire (syndrome neurologique focal régressant < 24 h). | Accident vasculaire cérébral non régressif en 24 h. | | | | | |
| 48 | Embolie artérielle périphérique | / | / | / | Embolie artérielle périphérique. Hospitalisation. Traitement adapté. | | | | | |
| 49 | Thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire | 1 | / | Thrombose veineuse profonde. Traitement anticoagulant. Hospitalisation à considérer. | Embolie pulmonaire. Hospitalisation et traitements adaptés à la situation. | | | | | |

| | DEGRES | DEGRE 1 Léger | DEGRE 2 Modéré | DEGRE 3 Sévère | DEGRE 4 Menace vitale | | | | | |
|----|-----------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | Troubles Neurologiques | | | | | | | | | |
| 55 | Veille / sommeil | Difficultés mineures d'attention et de concentration. | Somnolence diurne et/ou difficultés d'endormissement et/ou réveils nocturnes, réduction de l'activité mentale, obnubilation. | Modification du rythme veille/sommeil ou insomnie nécessitant un traitement ou modification du contenu des rêves. Syndrome confusionnel avéré avec désorientation temporelle. | Désorganisation totale du rythme veille/sommeil ne répondant pas au traitement. Syndrome confuso-onirique, coma et/ou convulsions. | | | | | |
| 56 | Psychisme | Anxiété mineure. | Anxiété nécessitant un traitement ou dépression modérée. | Anxiété majeure ou épisode dépressif caractérisé nécessitant un traitement. | Psychose aiguë avec hospitalisation y compris idées suicidaires, état maniaque, délire hallucinatoire. | | | | | |
| 57 | Céphalées | Episodiques, pas de traitement. | Nécessitant des antalgiques niveau I*. | Nécessitant des antalgiques niveau II* minimum. | Non contrôlées, même sous antalgiques niveau III*. | | | | | |
| 58 | Paresthésies | Paresthésie, douleur discrète, pas de traitement. | Paresthésie, douleur permanente d'intensité modérée, nécessitant des antalgiques de niveau I*. | Paresthésie, douleur permanente d'intensité sévère, nécessitant des antalgiques niveau II* minimum. | Douleur insupportable invalidante, restreignant l'activité malgré la prise d'antalgiques niveau III*. | | | | | |
| 59 | Déficit moteur | Sensation de faiblesse, pas de déficit objectif, pas de modification des réflexes. | Déficit moteur distal ou modification des réflexes. Gêne fonctionnelle modérée. | Déficit moteur marqué interférant avec l'activité habituelle. | Confinement au lit ou au fauteuil roulant en raison du déficit moteur. | | | | | |
| 60 | Troubles du contrôle du mouvement | Maladresse occasionnelle, troubles légers de la coordination. | Tremblements ou dyskinésie, ou dysarthrie. Ataxie des membres ou du tronc. Retentissement modéré sur l'activité quotidienne. | Mouvements anormaux permanents. Ataxie sévère des membres ou du trone. Retentissement important sur l'activité quotidienne. | Incapacité à se tenir debout et à réaliser des mouvements coordonnés. Dépendance totale. | | | | | |
| 61 | Déficit sensitif | Déficit mineur de la sensibilité quelle que soit sa modalité et sa distribution (focale ou symétrique). | Déficit modéré de la sensibilité. | Déficit sévère de la sensibilité. | Perte de sensibilité étendue au tronc et aux membres. | | | | | |

^{*} Antalgiques de niveau I Antalgiques périphériques (paracétamol et/ou saltcylés ou AINS)

* Antalgiques de niveau II Opiacés d'action faible (codéine, dextropropoxyphène), agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine)

* Antalgiques de niveau III Morphine

| DEGRES | | DEGRE 1 Léger | DEGRE 2 Modéré | DEGRE 3 Sévère | DEGRE 4 Menace vitale | | | | | |
|--------|---|---|--|--|---|--|--|--|--|--|
| | Divers | | | | | | | | | |
| 62 | Température (voie orale) persistant plus de 12 h (°C). | 37,7 – 38,9 | 39 – 39,5 | 39,6 – 40,5 | > 40,5 | | | | | |
| 63 | Coliques néphrétiques. | Régression spontanée des symptômes. Douleur ne nécessitant pas de traitement. | Colique nécessitant un traitement médical. | Syndrome obstructif qui ne disparaît pas spontanément. | 1 | | | | | |
| 64 | Fatigue. | Limitation de l'activité quotidienne habituelle à < 25 % pendant moins de 48 h. | Activité quotidienne habituelle réduite entre 25 – 50 % pendant plus de 48 h. | Activité quotidienne habituelle réduite > 50 %, ne peut pas travailler pendant plus de 48 h. | Incapable de s'occuper de soi-même. Besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne. | | | | | |
| 65 | Arthrite / Arthralgie. | Arthralgie. | Arthralgie avec ou sans épanchement articulaire ou avec gêne fonctionnelle modérée. | Arthrite franche avec ou sans épanchement ou entraînant une gêne fonctionnelle importante. | / | | | | | |
| 66 | Troubles oculaires | Hyperémie conjonctivale. | Douleur modérée. Conjonctivite. | Diminution de l'acuité visuelle. Uvéite. Douleur sévère. Glaucome. | J | | | | | |

Références

- 1. Cazein F, Lot F, Pillonel J, Le Strat Y, Sommen C, Pinget R, et *al.* Découvertes de séropositivité VIH et sida France, 2003-2012. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2014, (9-10):154-162.
- 2. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur P. Morlat. La documentation Française. Paris : 2013. 476 p. URL: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf
- 3. Kassutto S, Maghsoudi K, Johnston MN, Robbins GK, Burgett NC, Sax PE, et *al.* Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initiated during acute or early HIV type 1 infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006, 42(7):1024-1031.
- 4. Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, et *al.* Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *The New england journal of medicine* 2013, 368(3):218-230.
- 5. Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, Sereti I, de Souza M, Rerknimitr R, et *al.* Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PloS One* 2012, 7(3):e33948.
- 6. Hocqueloux L, Avettand-Fènoël V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Mélard A, et *al.* Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013, 68(5):1169-1178.
- 7. Rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de sida 2013. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_fr.pdf
- 8. Supervie V, Ndawinz JDA, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS* 2014, 28(12):1797-1804.
- 9. Barré-Sinoussi F. The early years of HIV research: integrating clinical and basic research. *Nature Medicine* 2003, 9(7):844-846.
- 10. Seelamgari A, Maddukuri A, Berro R, de la Fuente C, Kehn K, Deng L, et *al.* Role of viral regulatory and accessory proteins in HIV-1 replication. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 2004, 9:2388-2413.
- 11. Mansky LM, Temin HM. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase. *Journal of virology* 1995, 69(8):5087-5094.

- 12. Jetzt AE, Yu H, Klarmann GJ, Ron Y, Preston BD, Dougherty JP. High rate of recombination throughout the human immunodeficiency virus type 1 genome. *Journal of virology* 2000, 74(3):1234-1240.
- 13. Hoetelmans RM. Sanctuary sites in HIV-1 infection. *Antiviral therapy* 1998, 3 Suppl 4:13-17.
- 14. Vidal N, Peeters M, Mulanga-Kabeya C, Nzilambi N, Robertson D, Ilunga W, et *al.* Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M genetic diversity in the Democratic Republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in Central Africa. *Journal of virology* 2000, 74(22):10498-10507.
- 15. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemée V, et *al.* A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Medicine* 2009, 15(8):871-872.
- 16. Kandathil AJ, Ramalingam S, Kannangai R, David S, Sridharan G. Molecular epidemiology of HIV. *The Indian journal of medical research* 2005, 121(4):333-344.
- 17. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *Journal of medical virology* 2006, 78 Suppl 1:S7-12.
- 18. Vessière A, Rousset D, Kfutwah A, Leoz M, Depatureaux A, Simon F, et *al.* Diagnosis and monitoring of HIV-1 group O-infected patients in Cameroun. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2010, 53(1):107-110.
- 19. Simon F, Mauclère P, Roques P, Loussert-Ajaka I, Müller-Trutwin MC, Saragosti S, et *al.* Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nature Medicine* 1998, 4(9):1032-1037.
- 20. Vallari A, Holzmayer V, Harris B, Yamaguchi J, Ngansop C, Makamche F, et *al.* Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon. *Journal of virology* 2011, 85(3):1403-1407.
- 21. Romieu I, Marlink R, Kanki P, M'Boup S, Essex M. HIV-2 link to AIDS in West Africa. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 1990, 3(3):220-230.
- 22. Bieniasz PD. An overview of intracellular interactions between immunodeficiency viruses and their hosts. *AIDS* 2012, 26(10):1243-1254.
- 23. Friedrich BM, Dziuba N, Li G, Endsley MA, Murray JL, Ferguson MR. Host factors mediating HIV-1 replication. *Virus research* 2011, 161(2):101-114.
- 24. Goff SP. Host factors exploited by retroviruses. *Nature reviews. Microbiology* 2007, 5(4):253-263.
- 25. Arhel N. Revisiting HIV-1 uncoating. *Retrovirology* 2010, 7:96.
- 26. Van Maele B, Busschots K, Vandekerckhove L, Christ F, Debyser Z. Cellular co-factors of HIV-1 integration. *Trends of biochemical sciences* 2006, 31(2):98-105.

- 27. Clark EA. HIV: dendritic cells as embers for the infectious fire. *Current biology* 1996, 6(6):655-657.
- 28. Semaille C, Lot F, Pillonel J, Cazein F. Épidémiologie, transmission et prévention de l'infection à VIH. *EMC Maladies infectieuses* 2011, 8(1):1-10.
- 29. Révision de la définition du SIDA en France. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 1993, (11/1993):47-48.
- 30. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et *al.* Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS* 2010, 24(8):1228-1230.
- 31. Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA, Dauchy FA, Asselineau J, Déti E, et *al.* Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort, France, 2004-2012. *PloS One* 2013, 8(6):e66223.
- 32. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Guiguet M, Boué F, Cadranel J, et *al.* The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2011, 129(2):467-475.
- 33. Bonnet F, Amieva H, Marquant F, Bernard C, Bruyand M, Dauchy FA, et *al.* Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS* 2013, 27(3):391-400.
- 34. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et *al.* Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014, 28(8):1181-1191.
- 35. Branson BM. The future of HIV testing. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2010, 55 Suppl 2:S102-5.
- 36. Ly TD, Laperche S, Brennan C, Vallari A, Ebel A, Hunt J, et *al.* Evaluation of the sensitivity and specificity of six HIV combined p24 antigen and antibody assays. *Journal of virological methods* 2004, 122(2):185-194.
- 37. Costagliola D, Damond F, Palmer P, Rouzioux C, Brun-Vezinet F. One or two enzymelinked immunosorbent assay tests on the first serum sample for initial diagnosis of HIV-1 infection? *AIDS* 2008, 22(15):2042-2044.
- 38. Song EY, Hur M, Roh EY, Park MH, Moon HW, Yun YM. Performances of four fourth-generation human immunodeficiency virus-1 screening assays. *Journal of medical virology* 2012, 84(12):1884-1888.
- 39. Pandori MW, Hackett J, Louie B, Vallari A, Dowling T, Liska S, et *al.* Assessment of the ability of a fourth-generation immunoassay for human immunodeficiency virus (HIV) antibody and p24 antigen to detect both acute and recent HIV infections in a high-risk setting. *Journal of clinical microbiology* 2009, 47(8):2639-2642.

- 40. AIDS: proposed WHO criteria for interpreting western blot assays for HIV-1, HIV-2, and HTLV-I/HTLV-II. *Bulletin of the World Health Organization* 1991, 69(1):127-133.
- 41. Haute Autorité de Santé Stratégies du diagnostic biologique de l'infection due au VIH chez les sujets âgés de plus de 18 mois (à l'exclusion du dépistage sur les dons de sang et chez les donneurs d'organes ou de tissus)

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_271991/fr/strategies-du-diagnostic-biologique-de-l-infection-due-au-vih-chez-les-sujets-ages-de-plus-de-18-mois-a-l-exclusion-du-depistage-sur-les-dons-de-sang-et-chez-les-donneurs-d-organes-ou-de-tissus?xtmc=&xtcr=1

- 42. Haute Autorité de Santé Dépistage de l'infection par le VIH en France: stratégies et dispositif de dépistage http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_866949/fr/depistage-de-linfection-par-le-vih-en-france-
- strategies-et-dispositif-de-depistage?xtmc=&xtcr=1
- 43. Arrêté du 28 mai 2010 fixant les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et les conditions de réalisation du test rapide d'orientation diagnostique dans les situations d'urgence http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022320859&dateTexte=& categorieLien=id
- 44. Surveillance de l'infection à VIH-SIDA en France, 2003-2004. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2005, (46-47):230-232.
- 45. Cire Normandie. Surveillance VIH Sida Région Haute-Normandie. *Point Épidémiologique* 2012, 1-4.
- 46. Frange P, Meyer L, Deveau C, Tran L, Goujard C, Ghosn J, et *al.* Recent HIV-1 Infection Contributes to the Viral Diffusion over the French Territory with a Recent Increasing Frequency. *PloS One* 2012, 7(2):e31695.
- 47. Champenois K, Le Vu S, Cuzin L, Semaille C, Yazdanpanah Y. Factors associated with acute HIV infection diagnosis in MSM, ANRS-Opportunity study. *Abstract MOAC01*. 7th IAS Conference Kuala Lumpur, Malaisya 2013.
- 48. De Jong MD, Hulsebosch HJ, Lange JM. Clinical, virological and immunological features of primary HIV-1 infection. *Genitourinary medicine* 1991, 67(5):367-373.
- 49. Kinloch-de Loës S, de Saussure P, Saurat JH, Stalder H, Hirschel B, Perrin LH. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1993, 17(1):59-65.
- 50. Routy JP, Vanhems P, Rouleau D, Tsoukas C, Lefèbvre E, Côté P, et *al.* Comparison of Clinical Features of Acute HIV-1 Infection in Patients Infected Sexually or Through Injection Drug Use. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2000, 24(4):425-432.

- 51. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et *al.* Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985, 1(8428):537-540.
- 52. Tindall B, Barker S, Donovan B, Barnes T, Roberts J, Kronenberg C, et *al.* Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Archives of internal medicine* 1988, 148(4):945-949.
- 53. Gaines H, von Sydow M, Pehrson PO, Lundbegh P. Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandular-fever-like illness. *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 1988, 297(6660):1363-1368.
- 54. Kessler HA, Blaauw B, Spear J, Paul DA, Falk LA, Landay A. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in seronegative homosexuals presenting with an acute viral syndrome. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 1987, 258(9):1196-1199.
- 55. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, et *al.* Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 1989, 299(6692):154-157.
- 56. Hulsebosch HJ, Claessen FA, van Ginkel CJ, Kuiters GR, Goudsmit J, Lange JM. Human immunodeficiency virus exanthem. *Journal of American Academy of Dermatology* 1990, 23(3 Pt 1):483-486.
- 57. Weinert M, Grimes RM, Lynch DP. Oral manifestations of HIV infection. *Annals of internal medicine* 1996, 125(6):485-496.
- 58. Decker CF, Tiernan R, Paparello SF. Esophageal candidiasis associated with acute infection due to human immunodeficiency virus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1992, 14(3):791.
- 59. Hagberg L, Malmvall BE, Svennerholm L, Alestig K, Norkrans G. Guillain-Barré syndrome as an early manifestation of HIV central nervous system infection. *Scandinavian journal of infectious diseases* 1986, 18(6):591-592.
- 60. Boufassa F, Bachmeyer C, Carré N, Deveau C, Persoz A, Jadand C, et *al.* Influence of neurologic manifestations of primary human immunodeficiency virus infection on disease progression. SEROCO Study Group. *The Journal of infectious diseases* 1995, 171(5):1190-1195.
- 61. Denning DW, Anderson J, Rudge P, Smith H. Acute myelopathy associated with primary infection with human immunodeficiency virus. *British Medical Journal (Clinical research ed.*) 1987, 294(6565):143-144.
- 62. Cooper DA, Tindall B, Wilson EJ, Imrie AA, Penny R. Characterization of T lymphocyte responses during primary infection with human immunodeficiency virus. *The Journal of infectious diseases* 1988, 157(5):889-896.

- 63. Gaines H, von Sydow MA, von Stedingk LV, Biberfeld G, Böttiger B, Hansson LO, et *al.* Immunological changes in primary HIV-1 infection. *AIDS* 1990, 4(10):995-999.
- 64. Zaunders J, Carr A, McNally L, Penny R, Cooper DA. Effects of primary HIV-1 infection on subsets of CD4+ and CD8+ T lymphocytes. *AIDS* 1995, 9(6):561-566.
- 65. Lane HC, Masur H, Gelmann EP, Longo DL, Steis RG, Chused T, et *al.* Correlation between immunologic function and clinical subpopulations of patients with the acquired immune deficiency syndrome. *The American journal of medicine* 1985, 78(3):417-422.
- 66. Sinicco A, Fora R, Sciandra M, Lucchini A, Caramello P, Gioannini P. Risk of developing AIDS after primary acute HIV-1 infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 1993, 6(6):575-581.
- 67. Lindbäck S, Broström C, Karlsson A, Gaines H. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200 x 10(6)/I, AIDS, and death from AIDS? *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 1994, 309(6968):1535-1537.
- 68. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, et *al.* Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003, 17(13):1871-1879.
- 69. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *The New England journal of medicine* 2011, 364(20):1943-1954.
- 70. Miller CJ, Li Q, Abel K, Kim E-Y, Ma Z-M, Wietgrefe S, et *al.* Propagation and dissemination of infection after vaginal transmission of simian immunodeficiency virus. *Journal of virology* 2005, 79(14):9217-9227.
- 71. Chakrabarti L, Isola P, Cumont MC, Claessens-Maire MA, Hurtrel M, Montagnier L, et *al.* Early stages of simian immunodeficiency virus infection in lymph nodes. Evidence for high viral load and successive populations of target cells. *The American journal of pathology* 1994, 144(6):1226-1237.
- 72. Zhang Z, Schuler T, Zupancic M, Wietgrefe S, Staskus KA, Reimann KA, et *al.* Sexual transmission and propagation of SIV and HIV in resting and activated CD4+ T cells. *Science* 1999, 286(5443):1353-1357.
- 73. Li Q, Skinner PJ, Ha S-J, Duan L, Mattila TL, Hage A, et *al.* Visualizing antigen-specific and infected cells in situ predicts outcomes in early viral infection. *Science* 2009, 323(5922):1726-1729.
- 74. Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nature reviews. Microbiology* 2004, 2(1):33-42.
- 75. Bomsel M. Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nature Medicine* 1997, 3(1):42-47.

- 76. Apodaca G. Endocytic traffic in polarized epithelial cells: role of the actin and microtubule cytoskeleton. *Traffic* 2001, 2(3):149-159.
- 77. Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Middel J, et *al.* DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000, 100(5):587-597.
- 78. Baribaud F, Pöhlmann S, Doms RW. The role of DC-SIGN and DC-SIGNR in HIV and SIV attachment, infection, and transmission. *Virology* 2001, 286(1):1-6.
- 79. Hu J, Gardner MB, Miller CJ. Simian immunodeficiency virus rapidly penetrates the cervicovaginal mucosa after intravaginal inoculation and infects intraepithelial dendritic cells. *Journal of virology* 2000, 74(13):6087-6095.
- 80. Haase AT. Early events in sexual transmission of HIV and SIV and opportunities for interventions. *Annual review of medicine* 2011, 62:127-139.
- 81. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nature reviews. Immunology* 2010, 10(1):11-23.
- 82. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, et *al.* CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *The Journal of experimental medicine* 2004, 200(6):749-759.
- 83. Gasper-Smith N, Crossman DM, Whitesides JF, Mensali N, Ottinger JS, Plonk SG, et *al.* Induction of plasma (TRAIL), TNFR-2, Fas ligand, and plasma microparticles after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: implications for HIV-1 vaccine design. *Journal of virology* 2008, 82(15):7700-7710.
- 84. Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvetz DE, Pauley DR, Knight HL, et *al.* Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 1998, 280(5362):427-431.
- 85. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature* 2005, 434(7037):1093-1097.
- 86. Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen EA, Taylor E, Heitman J, et *al.* Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *Journal of virology* 2009, 83(8):3719-3733.
- 87. Malleret B, Manéglier B, Karlsson I, Lebon P, Nascimbeni M, Perié L, et *al.* Primary infection with simian immunodeficiency virus: plasmacytoid dendritic cell homing to lymph nodes, type I interferon, and immune suppression. *Blood* 2008, 112(12):4598-4608.

- 88. Alter G, Teigen N, Ahern R, Streeck H, Meier A, Rosenberg ES, et *al.* Evolution of innate and adaptive effector cell functions during acute HIV-1 infection. *The Journal of infectious diseases* 2007, 195(10):1452-1460.
- 89. Borrow P, Bhardwaj N. Innate immune responses in primary HIV-1 infection. *Current opinion in HIV and AIDS* 2008, 3(1):36-44.
- 90. Ward J, Bonaparte M, Sacks J, Guterman J, Fogli M, Mavilio D, et *al.* HIV modulates the expression of ligands important in triggering natural killer cell cytotoxic responses on infected primary T-cell blasts. *Blood* 2007, 110(4):1207-1214.
- 91. Richman DD, Wrin T, Little SJ, Petropoulos CJ. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003, 100(7):4144-4149.
- 92. Gray ES, Moore PL, Choge IA, Decker JM, Bibollet-Ruche F, Li H, et *al.* Neutralizing antibody responses in acute human immunodeficiency virus type 1 subtype C infection. *Journal of virology* 2007, 81(12):6187-6196.
- 93. Jung S, Unutmaz D, Wong P, Sano GI, De los Santos K, Sparwasser T, et *al.* In vivo depletion of CD11c+ dendritic cells abrogates priming of CD8+ T cells by exogenous cell-associated antigens. *Immunity* 2002, 17(2):211-220.
- 94. Chun T-W, Carruth L, Finzi D, Shen X, DiGiuseppe JA, Taylor H, et *al.* Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997, 387(6629):183-188.
- 95. Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The Challenge of Viral Reservoirs in Hiv-1 Infection. *Annual review of medicine* 2002, 53(1):557-593.
- 96. Eriksson S, Graf EH, Dahl V, Strain MC, Yukl SA, Lysenko ES, et *al.* Comparative Analysis of Measures of Viral Reservoirs in HIV-1 Eradication Studies. *PLoS Pathogens* 2013, 9(2):e1003174.
- 97. Mclean AR, Michie CA. In vivo estimates of division and death rates of human T lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1995, 92(9):3707-3711.
- 98. Chun TW, Finzi D, Margolick J, Chadwick K, Schwartz D, Siliciano RF. In vivo fate of HIV-1-infected T cells: quantitative analysis of the transition to stable latency. *Nature Medicine* 1995, 1(12):1284-1290.
- 99. Chun T-W, Engel D, Mizell SB, Ehler LA, Fauci AS. Induction of HIV-1 Replication in Latently Infected CD4+ T Cells Using a Combination of Cytokines. *The Journal of experimental medicine* 1998, 188(1):83.

- 100. Blankson JN, Finzi D, Pierson TC, Sabundayo BP, Chadwick K, Margolick JB, et *al.* Biphasic decay of latently infected CD4+ T cells in acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *The Journal of infectious diseases* 2000, 182(6):1636-1642.
- 101. Ngo-Giang-Huong N, Deveau C, Da Silva I, Pellegrin I, Venet A, Harzic M, et *al.* Proviral HIV-1 DNA in subjects followed since primary HIV-1 infection who suppress plasma viral load after one year of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15(6):665-673.
- 102. Chomont N, El-Far M, Ancuta P, Trautmann L, Procopio FA, Yassine-Diab B, et *al.* HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nature Medicine* 2009, 15(8):893-900.
- 103. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, Burke A, Racz P, Tenner-Racz K, et *al.* Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993, 362(6418):359-362.
- 104. McIlroy D, Autran B, Cheynier R, Wain-Hobson S, Clauvel JP, Oksenhendler E, et *al.* Infection frequency of dendritic cells and CD4+ T lymphocytes in spleens of human immunodeficiency virus-positive patients. *Journal of virology* 1995, 69(8):4737.
- 105. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Manuelli V, Jean-Pierre P, Lopez P, et *al.* Mechanisms of gastrointestinal CD4+ T-cell depletion during acute and early human immunodeficiency virus type 1 infection. *Journal of virology* 2007, 81(2):599-612.
- 106. Avettand-Fènoël V, Prazuck T, Hocqueloux L, Melard A, Michau C, Kerdraon R, et *al.* HIV-DNA in rectal cells is well correlated with HIV-DNA in blood in different groups of patients, including long-term non-progressors. *AIDS* 2008, 22(14):1880-1882.
- 107. Estes JD, Harris LD, Klatt NR, Tabb B, Pittaluga S, Paiardini M, et *al.* Damaged intestinal epithelial integrity linked to microbial translocation in pathogenic simian immunodeficiency virus infections. *PLoS Pathogens* 2010, 6(8):e1001052.
- 108. Scaravilli F, Bazille C, Gray F. Neuropathologic contributions to understanding AIDS and the central nervous system. *Brain pathology* 2007, 17(2):197-208.
- 109. Rouzioux C, Hubert J-B, Burgard M, Deveau C, Goujard C, Bary M, et *al.* Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *The Journal of infectious diseases* 2005, 192(1):46-55.
- 110. Avettand-Fènoël V, Boufassa F, Galimand J, Meyer L, Rouzioux C, ANRS SEROCO Cohort Study Group. HIV-1 DNA for the measurement of the HIV reservoir is predictive of disease progression in seroconverters whatever the mode of result expression is. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2008, 42(4):399-404.

- 111. Goujard C, Bonarek M, Meyer L, Bonnet F, Chaix M-L, Deveau C, et *al.* CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006, 42(5):709-715.
- 112. Descours B, Avettand-Fènoël V, Blanc C, Samri A, Mélard A, Supervie V, et *al.* Immune responses driven by protective human leukocyte antigen alleles from long-term nonprogressors are associated with low HIV reservoir in central memory CD4 T cells. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012, 54(10):1495-1503.
- 113. Poropatich K, Sullivan DJ. Human immunodeficiency virus type 1 long-term non-progressors: the viral, genetic and immunological basis for disease non-progression. *The Journal of general virology* 2011, 92(Pt 2):247-268.
- 114. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fènoël V, Girault I, Lecuroux C, et *al.* Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathogens* 2013, 9(3):e1003211.
- 115. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et *al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine* 2011, 365(6):493-505.
- 116. European AIDS Cinical Society. *Guidelines Version 7.0.* October 2013.
- 117. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et *al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2014, 312(4):410-425.
- 118. Kinloch-De Loës S, Hirschel BJ, Hoen B, Cooper DA, Tindall B, Carr A, et *al.* A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *The New England journal of medicine* 1995, 333(7):408-413.
- 119. Niu MT, Bethel J, Holodniy M, Standiford HC, Schnittman SM. Zidovudine treatment in patients with primary (acute) human immunodeficiency virus type 1 infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. DATRI 002 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. *The Journal of infectious diseases* 1998, 178(1):80-91.
- 120. Perrin L, Yerly S, Lazzarin A, Tambussi G, Hermans P, Clumeck N, et *al.* Reduced viremia and increased CD4/CD8 ratio in patients with primary HIV infection treated with AZT-ddl. Abstract WeB532. Eleventh International Conference on AIDS 1996.
- 121. Saimot A, A triple nucleoside analogue combination in four patient with primary HIV-1 infections: toxards complete virological remissions? *Abstract MoB1332*. Eleventh International Conference on AIDS 1996.

- 122. Lafeuillade A, Poggi C, Tamalet C, Profizi N, Tourres C, Costes O. Effects of a combination of zidovudine, didanosine, and lamivudine on primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *The Journal of infectious diseases* 1997, 175(5):1051-1055.
- 123. Markowitz M, Cao Y, Hurley A. Triple therapy with AZT, 3TC and ritonavir in 12 subjects newly infected with HIV-1. *Abstract ThB933*. Eleventh International Conference on AIDS 1996.
- 124. Berrey MM, Schacker T, Collier AC, Shea T, Brodie SJ, Mayers D, et *al.* Treatment of primary human immunodeficiency virus type 1 infection with potent antiretroviral therapy reduces frequency of rapid progression to AIDS. *The Journal of infectious diseases* 2001, 183(10):1466-1475.
- 125. Streeck H, Jessen H, Alter G, Teigen N, Waring MT, Jessen A, et *al.* Immunological and virological impact of highly active antiretroviral therapy initiated during acute HIV-1 infection. *The Journal of infectious diseases* 2006, 194(6):734-739.
- 126. Hogan CM, Degruttola V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB, et *al.* The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *The Journal of infectious diseases* 2012, 205(1):87-96.
- 127. Hoen B, Cooper DA, Lampe FC, Perrin L, Clumeck N, Phillips AN, et *al.* Predictors of virological outcome and safety in primary HIV type 1-infected patients initiating quadruple antiretroviral therapy: QUEST GW PROB3005. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007, 45(3):381-390.
- 128. SPARTAC Trial Investigators, Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, et *al.* Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *The New England journal of medicine* 2013, 368(3):207-217.
- 129. Jung BH, Rezk NL, Bridges AS, Corbett AH, Kashuba ADM. Simultaneous determination of 17 antiretroviral drugs in human plasma for quantitative analysis with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biomedical chromatography : BMC* 2007, 21(10):1095-1104.
- 130. Chaix ML, Seng R, Frange P, Tran L, Avettand-Fenoël V, Ghosn J, et *al.* Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in patients in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013, 56(6):880-887.
- 131. Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, et *al.* Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilège (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2000, 283(2):205-211.

- 132. Cheret A, Nembot G, Melard A, The optiprim-ANRS 147 trial Group. Paradoxical impact of maraviroc/raltegravir added to HAART in acute HIV infection: ANRS 147 trial. Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston 2014.
- 133. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et *al.* Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *The Journal of infectious diseases* 2011, 204(8):1191-1201.
- 134. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et *al.* Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, 23(12):1547-1556.
- 135. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et *al.* Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *The New England journal of medicine* 2006, 354(3):251-260.
- 136. Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et *al.* Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008, 372(9639):646-655.
- 137. Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et *al.* Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1 infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2010, 53(3):323-332.
- 138. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et *al.* Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008, 22(12):1389-1397.
- 139. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JVR, Berger DS, et *al.* Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 374(9692):796-806.
- 140. Landovitz R, Ribaudo H, Ofotokun I. Efficacy and Tolerability of Atazanavir, Raltegravir, or Darunavir with FTC/TDF: ACTG A5257. *Abstract 85.* Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston 2014.
- 141. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et *al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014, 383(9936):2222-2231.

Résumé

Plusieurs arguments cliniques et immuno-virologiques justifient le consensus actuel en faveur d'un traitement antirétroviral (ARV) précoce de la primo-infection par le VIH (PI VIH) bien qu'aucune étude de niveau de preuve élevé ne l'ait formellement démontré et ne permette d'émettre des recommandations sur la combinaison d'ARV à initier.

Objectif. Comparer l'efficacité virologique de différents schémas d'ARV instaurés lors de la PI VIH et déterminer les facteurs prédictifs d'échec virologique (EV) à 6 mois de traitement.

Méthodes. Cinquante-cinq adultes traités dans les 3 mois suivant le diagnostic de PI VIH, au CHU de Rouen, entre 2003 et 2013 ont été inclus dans cette analyse rétrospective. L'EV était défini par la 1ère charge virale VIH plasmatique (CV) ≥ 40 copies/ml après 6 mois de traitement. Un test génotypique de résistance aux antirétroviraux (TGRA) ainsi qu'un dosage des ARV étaient réalisés au moment de l'EV.

Résultats. Les 55 patients inclus étaient majoritairement des hommes (n=48, 87,3%), d'âge moyen = 35,9 ans, caucasiens (n=50, 90,9%), contaminés par rapport homosexuel (n=29, 52,7%), avec une CV initiale moyenne = 2,6.10° copies/ml, un compte de lymphocytes T CD4+ (LT CD4+) initial moyen = 479/mm³, par un virus VIH-1 de sous-types B (n=30, 54,4 %). 11/55 patients (20%) étaient en EV: 5/14 sous FTC-TDF-LPV/RTV, 1/13 sous 3TC-AZT-LPV/RTV, 2/12 sous FTC-TDF-DRV/RTV, 1/3 sous FTC-TDF-ATV/RTV, 0/3 sous FTC-TDF-LPV/RTV-RAL, 1/3 sous FTC-TDF-DRV/RTV-RAL-MVC, 1/2 sous FTC-TDF-EFV, 0/2 sous 3TC-AZT-NVP, 0/1 sous FTC-TDF-RPV, 0/1 sous AZT-DDI-LPV/RTV, 0/1 sous 3TC-AZT-EFV. Ces 11 patients avaient une CV initiale moyenne = 4,3.10⁶ copies/ml significativement plus élevée que celle des patients en succès virologique (p=0,03) et un compte initial de LT CD4+ moyen = 351/mm³ significativement plus bas (p = 0,04). Leur CV était indétectable, en moyenne, à 14 mois de traitement. Aucune molécule utilisée pour traiter ces 11 patients n'était touchée par la résistance ni sur le TGRA réalisé lors du diagnostic ni sur celui réalisé au moment de l'EV. Le dosage des ARV au moment de l'EV retrouvait une concentration diminuée d'au moins une molécule chez 2/11 patients. En analyse multivariée, aucun facteur prédictif d'EV (âge, sexe, mode de contamination, origine ethnique, sous-type viral, nombre initial de LT CD4+ ou niveau de la CV initiale) n'était retrouvé.

Conclusion. Le sous-dosage en ARV peut probablement expliquer 2 des 11 échecs virologiques. La CV initiale n'est pas un facteur prédictif indépendant d'EV mais l'indétectabilité pourrait être plus longue à obtenir chez les patients ayant une CV initiale très élevée.

Mots-clés: Primo-infection VIH, échec virologique, charge virale