



Thèse

2002

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Primo-infection VIH : revue de la littérature et suivi à 5 ans de 15 patients
sous bithérapie

Vora, Samir

How to cite

VORA, Samir. Primo-infection VIH : revue de la littérature et suivi à 5 ans de 15 patients sous bithérapie. Doctoral Thesis, 2002. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:158

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:158>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:158](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:158)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Département de médecine Interne

Division des maladies infectieuses

Laboratoire de Virologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Luc Perrin

***Primo-infection VIH : Revue de la littérature et suivi à 5 ans de 15 patients sous
bithérapie***

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Samir Vora

de

Bevaix/NE

Thèse n°

Genève

2002

Doctorat en médecine

Thèse de :

Monsieur Samir VORA
originaire de Bevaix (NE)

Intitulée :

PRIMO-INFECTION VIH : REVUE DE LA LITTERATURE ET SUIVI A 5 ANS DE 15 PATIENTS SOUS BITHERAPIE

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Luc PERRIN, professeur associé au Département de médecine interne, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 11 octobre 2002

Thèse n° 10288


Peter SUTER
Doyen

***Primo-infection VIH-1 : Revue de littérature et suivi à 5 ans
de 15 patients sous bithérapie***

Samir Vora

Division des maladies infectieuses

Laboratoire de Virologie

Hopitaux Universitaires de Genève

24, Rue Micheli-du-Crest

1211 Genève 14

Switzerland

A Ruta,

A mes parents

A ma famille

Mes vifs remerciements

A Luc Perrin, qui m'a donné l'idée de cette étude, m'a fait aimer le domaine VIH, la recherche et m'a toujours encouragé dans ce travail.

aux médecins praticiens installés qui suivent ces patients et qui ont collectés ces données précieuses.

aux Professeurs Waldvogel et Lew pour leur soutien constant.

au Professeur Bernard Hirschel, Sabine Yerly, Dr Laurent Kaiser.

A Patrick et Monique Lorenzi pour leur amitié.

Résumé

La primo-infection VIH correspond à la phase aigue de l'infection VIH. Cliniquement, elle se caractérise des symptômes s'apparentant au syndrome mononucléosique et correspond à période de multiplication virale intense associée à une réponse immune complexe.

L'initiation d'un traitement anti-rétroviral au cours de la primo-infection a pour but de ralentir la progression clinique de la maladie et d'augmenter le temps de survie. Ce traitement pourrait par ailleurs préserver au mieux la réponse immune HIV spécifique. En revanche, le traitement antiviral, poursuivi au long cours, s'accompagne d'effets secondaires et d'une toxicité non négligeable. Le but de ce travail est de revoir la littérature et évaluer le suivi à 5 ans, sur le plan clinique, virologique, et immunologique de 15 patients traités dès la primo-infection par une bithérapie anti-rétrovirale.

<u>Table des Matières</u>	<u>Page</u>
1. Introduction	4
2. Epidémiologie	4
3. Présentation Clinique	5
4. Diagnostic	6
5. Risque d'Infection	7
6. Pathogenèse	9
7. Pronostic	10
8. Traitement	12
9. Nouvelles options thérapeutiques	14
10. Etude bithérapie.	16
11. Références	28
12. Figures	

Introduction

Au cours de l'infection VIH, la période entre le contact infectant et le développement d'une réponse immune se nomme la primo-infection (PHI). Cette phase aigüe de la maladie est caractérisée par une multiplication virale intense avec dissémination virale qui précède le développement des réponses immunes ayant pour objectif de contrôler au maximum l'infection. Le syndrome rétroviral aigu se présente chez deux tiers des patients comme un syndrome mononucléosique ou un état grippal dont la durée et la sévérité a une valeur pronostique de la rapidité de la progression clinique et de la survie. Un diagnostic rapide et l'initiation d'un traitement anti-rétroviral est susceptible de modifier le cours ultérieur de la maladie.

Dans ce travail, les caractéristiques cliniques et biologiques de la primo-infection sont revues et le suivi virologique et clinique à 5 ans de 15 patients ayant initié un traitement au cours de l'infection aigüe est analysé.

Epidémiologie de la Primo-Infection VIH

En Suisse, grâce aux campagnes de prévention, l'incidence des nouveaux cas d'infection VIH a constamment diminué de 2800 cas en 1985 à 603 cas en 1999 ; cette tendance est essentiellement remarquable chez les toxicomanes (drogues i.v) et chez les hommes infectés par contact homosexuels. Depuis 1990, les contacts hétérosexuels sont à l'origine de la plus grande proportion de nouveaux cas (plus de 50% des cas depuis 1997) et concernent une majorité de femmes (source : OFSP, www.bag.admin.ch). En revanche, le nombre de primo-infections documentées dans la cohorte suisse est stable depuis 1995 avec une moyenne de 29 cas par an jusqu'en 1999. La figure 1 (source : SHCS) montre la proportion des nouvelles PHI selon le mode d'exposition. La majorité des cas est due à une transmission sexuelle. Ces chiffres ne reflètent que partiellement le nombre total des PHI car ne sont documentés que les patients participant aux études cliniques, excluant partiellement

la population des toxicomanes avec ce diagnostic (compliance médicamenteuse faible, suivi clinique plus irrégulier).

Présentation clinique de la Primo-Infection VIH

Manifestations générales

Selon les études, entre 30 et 90% des patients ont des signes cliniques de primo-infection en moyenne dans les 10 jours suivant le contact infectant (1). La durée médiane des symptômes est de 7-20 jours(1-7). La PHI est décrite comme un syndrome mononucléosique ou un état grippal (1-4,8) dont les signes/ symptômes varient dans leur sévérité. Dans plus de 50 % des cas, on observe un état fébrile, des céphalées, des myalgies, des arthralgies, de la fatigue, ainsi que des adénopathies multiples indolores à la palpation localisées ou généralisées(1-3,9) . Ces symptômes sont accompagnés d'autres manifestations décrites ci-après.

Manifestations muco-cutanées

La présentation cutanée est caractéristique (1-5,7,10) : L'éruption cutanée est composée de lésions maculo-papulaires non prurigineuses de moins de 1 cm de diamètre localisées préférentiellement sur le tronc et le visage. Chez plus de 20 % des patients, l'examen de la cavité buccale révèle un pharynx hyperémié avec œdème amygdalien (1,3-5,10,11). Chez 7-29% des patients on peut objectiver des ulcères ronds et bien délimités avec parfois un caractère exsudatif au niveau des muqueuses de la cavité orale (muqueuse buccale, gencives, palais), génitale et anale (3,12).

Manifestation pulmonaire

L'atteinte pulmonaire est rare. Il s'agit surtout de pneumonies bactériennes observées chez des toxicomanes (7) et plus rarement de pneumonies à *Pneumocystis Carinii* spontanément résolutive (13).

Manifestation digestive

La symptomatologie digestive comprend les nausées, vomissements, diarrhées, perte de poids, douleurs abdominales(1-5). Une immunodépression transitoire avec moins de 200 lymphocytes CD4+/ mm³ peut favoriser une candidose orale, voire oesophagienne, généralement spontanément résolutive après la phase aiguë(11,14,15).

Manifestation neurologique

Elle est caractérisée par des céphalées accompagnées de douleurs rétro-orbitaires exacerbées par les mouvements oculaires(3). Irritabilité, dépression, troubles de la conscience ainsi que de rares cas de méningo-encéphalite, paralysie faciale, mononévrite, myélopathie, épilepsie ou syndrome de Guillain-Barré ont été observés(6,16-18).

Paramètres biologiques

La primo-infection VIH active l'ensemble du système inflammatoire. Le pic de virémie s'accompagne souvent d'une lymphopénie transitoire avec baisse des lymphocytes CD4+ et CD8+ (19), suivie d'une augmentation rapide des lymphocytes CD8 RO+ (mémoires) (4-6 semaines) et d'une remontée lente (6-8 mois) des lymphocytes CD4 RA+ (naïfs) inversant le rapport CD4/CD8. Une thrombocytopénie modérée est présente dans 45 % des cas (7). Le nombre de lymphocytes CD8+ cytotoxiques VIH-spécifiques est corrélée de manière inverse avec la virémie, suggérant leur rôle dans le contrôle de la multiplication virale (la baisse de la virémie après la phase aiguë) (20).

Diagnostic

Le diagnostic de PHI se base sur l'anamnèse avec recherche d'un comportement à risque (rapports sexuels non protégés, partenaires multiples, échange de seringues), la présentation clinique et se confirme par les tests de laboratoire effectués sur deux prélèvements consécutifs. Le dépistage avec les techniques les plus récentes, permet de détecter la présence d'anticorps anti-VIH du type IgM puis IgG qui apparaissent entre 2 et 8 semaines après le contact infectant(21-23). Dans le cas d'un premier dépistage douteux, le test est répété sur un second prélèvement et suivi du Western Blot qui reste le test de référence pour confirmer une infection VIH. La PHI peut échapper au diagnostic si l'on se base sur un dépistage unique(24) en raison du temps d'incubation variable de la maladie (2-6 semaines). La recherche de l'antigène p24, produit précocement au cours du cycle de réplication virale permet de réduire la fenêtre séronégative car ce marqueur apparaît une semaine avant les anticorps. Il sera souvent indétectable par la suite car il sera neutralisé par les anticorps circulants (formation de complexes immuns) (25,26). Enfin, le dosage de la virémie peut également réduire la fenêtre séronégative puisqu'elle est détectable quelques jours avant l'antigène p24(25,27).

Risque d'infection selon le mode d'exposition

Le risque d'infection est variable selon le type d'exposition comme indiqué dans le tableau 2 (Aids Clinical Care Jan 2000).

Il est d'autant plus grand que la virémie du partenaire infecté est importante. Le risque est quasi nul lors d'un contact avec un partenaire avec une virémie inférieure à 1500 copies/ml(28). Le risque de transmission mère-enfant en l'absence de traitement anti-rétroviral au cours de la grossesse a passé de 24% en moyenne à 8 % après l'introduction d'une monothérapie par AZT en fin de grossesse pendant l'accouchement et administré durant 6 semaines au nouveau-né. Le risque d'infection après un rapport sexuel oral reste

difficile à évaluer (AIDS Clinical Care, Jan 2000). Une étude épidémiologique sur 122 cas de primo-infections a montré que la prévalence de la transmission par fellation et émission de sperme était de 6.6 %. Même si le risque d'infection lors d'une fellation semble faible, il représente néanmoins environ 6 % des primo-infections, probablement en raison de la fréquence élevée de cette pratique sexuelle. (Abstract 473 , 7^{ème} CROI, Jan 2000). Aucune étude à ce jour n'a montré une différence dans les manifestations cliniques et la progression de la maladie en fonction du type d'exposition.

Tableau 2. Risques de transmission par contact selon le mode d'exposition.

Echange de seringues / Accident professionnel	0.3-3%
Rapport sexuel vaginal	0.1-0.8%
Rapport sexuel anal	0.1-3%
Fellation	inconnu
Mère-enfant (pas de traitement)	15-40%

Transmission de souches virales résistantes

Chez certains patients avec une PHI, naifs de tout traitement, l'analyse génotypique des souches virales révèle des mutations de résistance à certains anti-rétroviraux. Ces souches proviennent d'un contact infectant avec un partenaire ayant été exposé à ne multiples traitements anti-rétroviraux et demeurant virémique en général à la suite d'une fiable compliance médicamenteuse favorisant la sélection de souches virales résistantes au traitement.

La prévalence de transmission de souches virales génotypiquement résistantes au traitement chez les patients avec une primo-infection a été étudiée en Suisse et France voisine chez les patients avec une PHI entre 1996 et 1999 (n=197)(29). Elle augmente de 8.6% en 1996 et atteint un pic à 14.6% en 1997 puis s'abaisse à 8.8 % en 1998 et 5 % en

1999. La tendance à la diminution s'explique par l'augmentation de la proportion de patients avec une virémie indétectable, signe de l'efficacité du traitement et par l'augmentation des contacts avec des personnes non exposées au traitement anti-rétroviral, infectées par des souches africaines ou asiatiques.

A noter que la prévalence de la transmission de souches résistantes était plus importante chez les toxicomanes (13%) et les homosexuels (11%) par rapport aux patients hétérosexuels (6%). La présence chez un individu d'une souche virale avec des mutations de résistance peut avoir pour conséquence une réponse suboptimale à un traitement médicamenteux.

Pathogenèse

L'étude détaillée de la pathogenèse virale a permis d'identifier les lymphocytes CD4+, les cellules dendritiques folliculaires (DC) et les monocytes comme cibles principales du virus. Les tissus lymphoïdes sont considérés comme le le réservoir et le site de multiplication virale (30-32). En effet, ils contiennent plus de 98 % des cellules lymphomonocytaires de l'organisme et des études par hybridation in situ suggèrent que la réplication virale est 10 fois supérieure dans ce compartiment tissulaire par rapport aux cellules circulantes (33). D'autre part, les études au niveau des cellules ganglionnaires infectées a permis d'établir que la réplication virale est un processus dynamique avec un mouvement continu de cellules entre les organes lymphoïdes et le sang(20,34-39).

Le modèle simien (SIV) a permis de mieux comprendre les caractéristiques de la PHI. Suite à l'exposition sexuelle, le virus est transporté par les cellules dendritiques (DC) de la muqueuse génitale vers le premier relais ganglionnaire. C'est là que se déroule la multiplication puis la dissémination dans tout l'organisme(40). Au niveau ganglionnaire, le virus montre un tropisme plus important pour les lymphocytes CD4+ activés.

Le tropisme du VIH pour les différentes cellules cibles est déterminée par l'utilisation de co-récepteurs (CD4, CCR5, CXCR4) à la surface des lymphocytes CD4+ ou des macrophages.

On distingue ainsi des virus qui infectent préférentiellement les macrophages par l'intermédiaire du co-récepteur CCR5 ou des virus qui ont une affinité pour les lymphocytes avec le co-récepteur CXCR4(41,42). Les particules virales se localisent également dans le compartiment extracellulaire, autour des cellules dendritiques folliculaires(43). La présence de virions dans le compartiment extracellulaire pourrait contribuer à perpétuer l'infection VIH par sa transmission aux lymphocytes et macrophages circulants.

Virémie au cours de la primo-infection

Peu après le début des symptômes, on observe une multiplication virale maximale avec des virémies jusqu'à 10^9 copies/ml de sang. Cette activité virale déclenche une réponse immunitaire cytotoxique qui abaisse progressivement la virémie en 6 à 9 mois pour se stabiliser durant la phase asymptomatique de la maladie à un plateau correspondant à un rapport de force entre la réplication virale et les défenses de l'hôte. Le niveau du plateau de virémie qui varie d'un individu à l'autre est un facteur pronostic de progression clinique(44,45). La multiplication virale importante et le pic de virémie qui en résulte au cours de la primo-infection s'accompagne également de la dissémination du virus et de la constitution du réservoir latent de virus, formé de lymphocytes CD4+ mémoires non activés et de macrophages dans les sites sanctuaires (ganglions lymphatiques, système nerveux central, organes génitaux)(46-48) (Abstract 3 et Abstract 758 CROI 2001).

Facteurs pronostics au cours de la PHI

Age

2 études (patients avec hémophilie et toxicomanes) ont montré qu'un âge avancé au moment du diagnostic était associé à une progression plus rapide vers le SIDA. Ces études ont été confirmées par l'analyse des cas de transmission sexuelle(49-51).

Symptômes

Il existe une grande variabilité inter-individuelle dans le spectre de présentation clinique ainsi que la durée des symptômes. La durée et la sévérité de la symptomatologie ont une valeur pronostique sur la progression et la survie. En effet, le risque de progression vers le SIDA ou d'avoir un nombre de lymphocytes CD4+ inférieur à 200 cellules/ mm³ est plus important chez les patients avec une infection aiguë symptomatique par rapport aux patients asymptomatiques (diagnostic établi lors du dépitage après contact à risque) et ce risque est huit fois plus grand si la durée de la symptomatologie dépasse 14 jours(52,53). En revanche, une courte durée d'incubation est associée à un risque plus faible de progression clinique(54).

La présence de symptômes neurologiques semble aussi prédire une progression accélérée vers la maladie(6).

Souche virale

Une étude prospective a étudié les caractéristiques virologiques chez 19 patients lors de la primo-infection et a montré que chez 3 patients dont les virus induisaient en culture in vitro la formation de syncytia(mort cellulaire par fusion des membranes plasmiques), la baisse du nombre de lymphocytes CD4+ et la progression clinique était plus rapide (39). Plus récemment, la transmission d'une souche résistante à l'AZT ne semble pas influencer la sévérité des symptômes (55).

Infections concomitantes

La présence d'infections concomitantes de la sphère ano-génitale telles que la Syphilis, N. gonorrhoea, Chlamydia trachomatis ou Trichomonas vaginalis, ainsi que ulcères génitaux favoriseraient la transmission du VIH en maintenant un état inflammatoire avec une concentration augmentée de lymphocytes activés au niveau de la muqueuse génitale et favorisant par la même l'exposition des lymphocytes au VIH(56-58).

Diagnostic différentiel de la primo-infection

La mononucléose infectieuse, la primo-infection à CMV, influenza, rougeole, rubéole, Hépatite B, Hépatite C ou une pharyngite streptococcique doivent être évoquées dans ce contexte. L'éruption cutanée chez un patient avec une syphilis secondaire ou une mononucléose infectieuse traité par pénicilline peut mimer le rash observé au cours de la PHI.

Une toxoplasmose primaire doit également être écartée par la sérologie.

Faut-il traiter la primo-infection VIH ?

Cette question a, depuis quelques années, fait l'objet d'une controverse. Aucune étude à ce jour n'a pu clairement démontrer l'efficacité ou l'effet délétère d'un traitement au cours de la PHI. Les arguments reconnus en faveur d'un traitement immédiat durant la primo-infection comprennent la diminution du risque de progression clinique vers le stade SIDA et l'augmentation de la survie (8,59). En termes de santé publique, la prévention de la transmission secondaire n'est possible que si l'on identifie les personnes durant la séroconversion qui ont une virémie élevée et sont donc hautement infectieuses. Sur le plan immunologique, un traitement au cours de la primo-infection VIH pourrait contribuer à préserver la réponse immune CD4+ VIH spécifique pouvant aboutir ultérieurement à un meilleur contrôle de la maladie, phénomène non observé chez des patients initiant un traitement durant la phase chronique de la maladie(60). Sur le plan de la pathogenèse, la limitation de l'expansion du réservoir de lymphocytes CD4 + infectés ainsi que la dissémination réduite vers les sites sanctuaires tels que le cerveau et les organes génitaux ont également été postulés. Même si l'objectif visant à l'éradication de l'infection s'éloigne

avec les traitements actuels, il apparaît que la demi-vie d'élimination du virus contenu dans le réservoir des lymphocytes CD4+ au repos semble plus grande chez les patients qui ont initié un traitement dans les 30 jours après le contact infectant. Parmi les patients avec une compliance adéquate, l'initiation précoce d'un traitement a montré un effet sur la restauration rapide de la fonction des lymphocytes CD4+ ainsi qu'une baisse de l'activation des lymphocytes CD8+ (Abstract 290 CROI 2001). En sachant que le niveau du plateau de virémie après le début du traitement a une influence sur le risque de progression clinique, une étude observationnelle suggère que l'administration d'une trithérapie dès la primo-infection VIH aboutit après 24 à 120 semaines à une plus grande proportion de patients avec une virémie inférieure à 3 copies /ml en comparaison avec des patients qui initient un traitement à un stade chronique ou avancé de la maladie(61).

Le bénéfice potentiel d'un traitement doit être évalué en considérant d'une part les effets secondaires :

Intolérance digestive : Nausées, vomissements, diarrhées, ballonnement abdominal.

Intolérance cutanée : Sécheresse, perte de pilosité

Intolérance hématologique : Pancytopénie

Troubles de l'humeur : Insomnies, psychoses

Chez des patients avec un traitement au long cours avec ou sans inhibiteurs de protéases, une toxicité métabolique a été observée : redistribution des graisses, dyslipidémie, perturbation du métabolisme des lactates avec à l'origine, une modification des récepteurs cellulaires lipidiques ainsi qu'une altération de la fonction mitochondriale intracellulaire. La toxicité mitochondriale, responsable d'une perturbation du métabolisme des lactates et d'une lipoatrophie est attribuée à l'activité des analogues nucléosidiques qui agissent aussi bien sur la reverse transcriptase virale que sur la polymérase gamma mitochondriale(62,63).

Le traitement anti-rétroviral est souvent complexe dans la fréquence des prises et le nombre de comprimés ce qui rend difficile une compliance optimale. La prise irrégulière du traitement risque de sélectionner des souches virales résistantes qui limiteraient les options thérapeutiques ultérieures.

Adh rance au traitement

Plusieurs études ont montré qu'une adhérence médicamenteuse >95% est nécessaire pour une suppression durable de la virémie(64). Il n'en demeure pas moins que la compliance médicamenteuse est la charnière centrale du succès du traitement. L'observance thérapeutique est favorisée par une relation médecin-malade saine qui s'attache à initier un régime thérapeutique adéquat en fonction des contraintes horaires, des interactions pharmaco-cinétiques avec des traitements concomitants et l'adaptation du traitement en fonction de la tolérance dans le cadre d'un suivi rapproché et d'objectifs de traitements clairement établis.

Quel traitement au cours de la PHI ?

Le bénéfice clinique d'un traitement au cours de la primo-infection n'a été démontré qu'au cours d'une seule étude randomisée contrôlée (8). Les études cliniques à ce jour montrent une baisse de la virémie en dessous du seuil de détectabilité et une augmentation des lymphocytes CD4+ dans des cohortes de patients sous trithérapie(65,66). Il n'existe pas à ce jour d'études contrôlées qui comparent le bénéfice clinique de régimes différents. Il est admis selon les recommandations internationales actuelles qu'un traitement associant 2 inhibiteurs de la réverse transcriptase (NRTI) et une anti-protéase (IP) ou un inhibiteur non nucléosidique de la réverse transcriptase (NNRTI) est adéquat (67).

Nouvelles perspectives dans le traitement de la primo-infection VIH

Actuellement, deux approches sont en cours d'évaluation dans le cadre d'études cliniques observationnelles ou contrôlées.

Vaccins thérapeutiques

L'administration de vaccins thérapeutiques (à base de virus inactivé, DNA viral ou gènes viraux recombinants insérés dans un vecteur) vise à stimuler l'immunité VIH-spécifique des lymphocytes CD4+ auxiliaires et CD8+ cytotoxiques afin d'aboutir à un meilleur contrôle autonome de la virémie. Les patients traités au cours de la primo-infection pourraient en bénéficier le plus car ils ont été traités le plus précocement possible avec un régime médicamenteux optimal et ont un système immunitaire aussi intact que possible. (68,69)

L'interruption programmée répétée du traitement médicamenteux

De nombreux patients traités au cours de la primo-infection sont sous trithérapie depuis plusieurs années et éprouvent des difficultés à maintenir une observance thérapeutique optimale en raison des effets secondaires, de la toxicité métabolique et du régime complexe du point de vue de la fréquence des prises ainsi que du nombre de comprimés journaliers. L'interruption programmée répétée du traitement offre des périodes de vacances « sans médicaments » et s'accompagne chez la plupart de patients d'une augmentation de la virémie. La ré-apparition de la virémie constitue un stimulus antigénique après une longue période d'indélectabilité avec stimulation du développement de réponses HIV spécifiques CD4+ auxiliaires et CD8+ cytotoxiques pour obtenir ultérieurement, un contrôle autonome de la virémie(60). Au cours de la PHI, un traitement précoce pourrait préserver la réponse immune HIV spécifique en contrecarrant rapidement la multiplication virale et l'invasion des cellules cibles. (Abstract 410 CROI 2001). L'interruption programmée du traitement médicamenteux après une longue période d'indélectabilité pourrait solliciter la fonction CD4+ HIV spécifique des lymphocytes préservés au cours de la primo-infection pour aboutir ultérieurement à un contrôle autonome de la virémie. Il semble selon les résultats préliminaires que cette stratégie est plus prometteuse au cours de la primo-infection en comparaison avec la phase chronique où les chances de récupération immune sont

moindres en raison du délai de traitement et l'élimination consécutive des lymphocytes CD4+ avant l'initiation du traitement (Abstract 528 CROI 2002).

Traitement antirétroviral par bi-thérapie au cours de la primo-infection (PHI) : 5 ans de suivi.

Généralités

L'objectif principal du traitement anti-viral est de prolonger la survie et la durée asymptomatique de la maladie. Basées sur les données actuelles cliniques immunologiques et virologiques, les recommandations américaines et françaises actuelles suggèrent de considérer l'initiation d'un traitement anti-viral au cours de la PHI (67). Il manque néanmoins dans la littérature des résultats sur le devenir clinique à long terme de ce groupe de patients.

But de l'étude

Afin d'évaluer l'effet à long terme du traitement anti-rétroviral initié au cours de la primo-infection sur le plan clinique, virologique et immunologique, nous avons suivi, durant une période de 5 ans, 15 patients traités durant la primo-infection.

Chez les malades recrutés, une bi-thérapie a été proposée au départ car c'était la seule option thérapeutique disponible à ce moment. Sur le plan clinique, le suivi à long terme permettra de déterminer la proportion de patients qui poursuivent la thérapie anti-virale, la survenue de maladies opportunistes et les cas de toxicité médicamenteuse. Sur le plan virologique et immunologique, le suivi permettra d'évaluer le profil de la virémie ainsi que le taux de lymphocytes CD4+ et CD8+ au cours du temps. Enfin, le dosage du VIH-1 RNA et DNA associé aux cellules dans les compartiments tels que ganglions lymphatiques et cellules du sang périphérique permettra de mieux évaluer la réplication virale résiduelle chez les gens sous traitement.

Méthode

De janvier 1995 à décembre 1996, tous les patients consécutifs se présentant avec les caractéristiques suivantes ont été recrutés : la présence ou non d'un syndrome rétroviral aigu accompagné soit d'une part, d'un antigène p24 positif ou une virémie positive, soit d'autre part, d'une recherche d'anticorps négative ou ou faiblement positive et un Western blot incomplet.

Tous les patients ont signé un formulaire de consentement de l'étude et ont initié un traitement d' AZT 250 mg 2x/j ou d4T 2x 40 mg/j plus ddl 200 mg 2x/j. Ce traitement a été ultérieurement modifié lorsque nécessaire (inhibiteurs de protéase non disponibles lors du début de l'étude). Le suivi consiste en une évaluation clinique, virologique et immunologique au jour 0, au mois 1 puis tous les 3 mois jusqu'au mois 15, puis tous les 6 mois. Après inclusion, le suivi clinique a été assuré par un praticien de ville en Suisse ou par la Consultation ambulatoire VIH des maladies infectieuses des Hopitaux Universitaires de Genève.

La virémie a été mesurée par PCR (Amplicor HIV Monitor Assay, Roche, Bâle Suisse) avec une limite de détection de 100 copies/ml. Chez quelques patients, lorsque la virémie était indétectable avec la technique standard sur plusieurs échantillons successifs et au dernier suivi tous les échantillons ont été testés à l'aide d'une technique ultrasensible avec une limite de détection inférieure à 10 copies/ml (70).

Le taux de lymphocytes CD4+ et CD8+ a été mesuré par cytométrie de flux (Coulter Epics IV, Basel, Suisse) à l'aide de marqueurs fluorescents DAKO-T3, DAKO-T8, et R-Phycoerythrin DAKO-CD4 (Dako, Glostrup, Danmark).

Après 1 an de traitement, les niveaux de VIH RNA et DNA associé aux cellules ont été déterminés dans les cellules des ganglions lymphatiques (CGL) et les cellules mononuclées du sang périphérique (CMS). Après 1 et 2 ans de traitement, les niveaux de VIH RNA et DNA associés aux cellules ont été déterminés dans les cellules mononuclées du sang . Les

cellules des deux compartiments ont été purifiées par centrifugation de gradient (Ficoll Hypaque, Pharmacia, Dubendorf, Switzerland) et des échantillons de 3×10^6 cellules ont été stockées dans l'azote liquide. Les cellules des ganglions ont été obtenues par biopsie inguinale en anesthésie locale. Le tissu ganglionnaire a été séparé à l'aide d'un scalpel et à l'aide de pincettes. Le VIH RNA et le VIH DNA viral associé aux cellules a été quantifié de manière concomitante sur le même échantillon dans les deux compartiments par une méthode décrite auparavant (70). La méthode a une limite de détection de 3 copies/ 10^6 cellules pour le VIH-1 RNA et de 5 copies/ 10^6 cellules pour le VIH-1 DNA. Le coefficient de variation entre 10-1000 copies / 10^6 cellules vaut en moyenne 18% pour le VIH-1 RNA et 12% pour le VIH-1 DNA. Les résultats sont exprimés en nombre de copies/ 10^6 cellules. Les associations entre variables ont été comparées d'après la corrélation de Pearson (Spss).

Résultats

Entre janvier 1995 et décembre 1996, 15 patients (10 hommes, 5 femmes) avec une moyenne d'âge de 44 ans (intervalle, 30-69) ont été recrutés. Les données démographiques de la cohorte de patients est décrite dans le tableau 2. 10/15 patients ont présenté un syndrome rétroviral aigu. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement est de 8 jours.

Les données virologiques et immunologiques avant l'initiation du traitement sont décrites dans le tableau 3.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques de 15 patients avec une primo-infection VIH

Ratio Homme:Femme	10 :5
Age moyen, {années} (intervalle)	44 (30-69)
Facteur de risqué pour l'infection HIV, {nombre}	
Contact homosexuel	6
Contact hétérosexuel	7

Tableau 3. Données virologiques et immunologiques avant l'initiation du traitement

	Unités	Médiane	Intervalle
Virémie	log ₁₀ copies/ml	5.3	2.3-7.3
Lymphocytes CD4+	cellules/mm ³	682	177-1258
Lymphocytes CD8+	cellules/mm ³	1386	347-3264

La médiane de suivi est de 58 mois (51-66). Tous les patients sont encore sous traitement au dernier suivi. 11/15 sont sous trithérapie (avec ou sans anti-protéase) tandis que 4/15 ont poursuivi la bithérapie. Parmi les patients qui ont initié une trithérapie, la durée médiane de la bithérapie était de 16 mois (11-40). Les raisons qui ont motivé la modification du traitement anti-viral sont l'intolérance au ddl (n=3), l'anémie ou myopathie sous zidovudine (n=2) et l'échec virologique (n=5). La proportion des patients avec une virémie inférieure à 100 copies/ml au cours du temps sur un suivi médian de 58 mois (intervalle, 51 à 66) est illustrée dans la figure 2. Après une augmentation rapide, la proportion de patients avec une virémie < 100 copies/ml se stabilise durant le suivi. Après 5 ans sous traitement anti-viral, 12/15 patients ont < 100 copies/ml dont 9/12 avec une virémie inférieure à 10 copies/ml. L'évolution du taux de lymphocytes de CD4+ et CD8+ au cours du temps est montré dans la figure 3 et 4. Le nombre médian des lymphocytes CD4+ passe de 750 cellules/mm³ au début du traitement à 820 cellules/mm³ (intervalle, 419 à 1285) au dernier suivi. Il n'y a pas de variation statistiquement significative du taux de lymphocytes CD4+ et CD8+ tout au long de l'étude. Aucun patient n'a présenté de signe de progression clinique ni d'infection opportuniste.

Après 5 ans de traitement, 4/15 patients ont présenté des signes cliniques de redistribution des graisses. Un patient a présenté un syndrome de lipoatrophie (sous bithérapie sans inhibiteur de protéase) tandis que 3 patients ont présenté des signes de lipodystrophie (sous trithérapie classique).

La réponse virologique et immunologique au traitement anti-rétroviral du patient JP illustre de manière classique le profil de virémie et de lymphocytes CD4+ observé au cours de la primo-infection (figure 5). Après avoir atteint son pic au cours de la primo-infection, la virémie baisse en quelques mois en dessous du seuil de détectabilité (< 100 copies/ml). En raison de prélèvements répétés avec une virémie indétectable, la virémie a été évaluée aux mois 36 et 42 à l'aide du test ultrasensible et se révèle inférieure à 10 copies/ml (encadré). Le nombre de lymphocytes CD4+ reste stable au cours du suivi.

Interruptions de traitement

Au vu d'une virémie indétectable avec la méthode ultrasensible, 3 patients ont, dans le cadre d'un suivi rapproché, interrompu leur traitement anti-rétroviral. Comme illustré dans la figure 6 et 7 pour le patient JI, plusieurs interruptions répétées du traitement médicamenteux d'une durée de 2 semaines entrecoupées de la reprise du régime médicamenteux durant 1 mois ont été instaurées au mois 36, 39, 42, 44. Chaque interruption est suivie en un laps de temps plus court d'une remontée de la virémie à des valeurs toujours plus hautes que le rebond précédent. Ceci a motivé la ré-introduction définitive de la trithérapie au mois 45 et une baisse consécutive de la virémie en dessous de 100 copies/ml en 4 semaines après la quatrième interruption. Nous n'avons pas observé de modification significative du taux de lymphocytes CD4+ au cours de cette interruption.

Comme illustré dans la figure 8 et 9, le patient SR montre une virémie < 10 copies/ml au mois 41 et 57 ce qui a amené à l'essai d'interruption du traitement médicamenteux au mois 58. La première interruption de 2 semaines n'a pas été suivie d'un rebond de la virémie. La seconde interruption de 3 semaines au mois 60 a été marquée, d'une remontée de la virémie

à 2000 copies/ml en 4 semaines ce qui a motivé la ré-introduction du traitement avec baisse de la charge virale en dessous de 100 copies/ml au bout de 6 semaines sous traitement. Il n'y a pas de variation du taux de lymphocytes CD4+.

Chez la patiente PL (figure 12 et 13), sous bithérapie (AZT+ ddl), un test ultrasensible au mois 40 puis 45 montre une virémie inférieure à 10 copies/ml sur 4 prélèvements successifs. L'interruption du traitement médicamenteux au mois 46 est également suivie dans ce cas d'un rebond de la virémie à 88 copies/ml en 2 semaines, motivant sur demande de la patiente, la ré-introduction de la bithérapie avec bon effet. A noter que cette patiente a également entrepris 9 mois après le début du traitement une grossesse avec une virémie inférieure à 100 copies/ml au cours de la gestation sans transmission verticale objectivée.

VIH-1 RNA et DNA viral associé aux cellules

Après une médiane de 12 mois (intervalle, 8.4 à 18) de traitement, 8 patients ont accepté la biopsie ganglionnaire inguinale. Le même jour, des cellules mononuclées du sang sont également purifiées. Le VIH-1 RNA et DNA viral associé aux cellules a été quantifié de manière concomitante sur le même échantillon dans les deux compartiments. La médiane de virémie au moment de la biopsie se montait à 1.4 log₁₀ copies/ml (intervalle, 1.3 à 2.5) avec 6/8 patients avec une virémie inférieure à 100 copies/ml dont 3 sous bithérapie. La figure 10 compare les niveaux de VIH-1 RNA associé aux cellules ganglionnaires (CGL) et mononuclées du sang (CMS) 1 an après le début du traitement. Le VIH-1 RNA associé aux cellules ganglionnaires est détectable chez tous les patients. Chez 3 patients dont deux sous traitement de bithérapie au moment du prélèvement (TM, LM), le VIH-1 RNA associé aux cellules était indétectable dans les CMS. Le patient avec les taux les plus élevés de VIH-1 RNA dans les 2 compartiments avait une virémie de 185 copies/ml. La figure 11 compare les niveaux de VIH-1 DNA entre les CGL et CMS 1 an après le début du traitement. Le VIH-1 DNA est détectable chez tous les patients dans les deux compartiments. Le patient avec les taux les plus élevés de VIH-RNA présente également les niveaux les plus élevés de DNA

dans les CGL et les CMS. Une forte corrélation a été observée entre le VIH-1 RNA et DNA viral associé aux cellules dans le sang ($p=0.002$) et le ganglion ($p=0.001$). Par ailleurs, on note une faible corrélation entre la virémie au moment de la biopsie et la quantité de VIH-1 RNA ou DNA viral associé aux cellules.

Chez ces 8 patients, nous avons ensuite comparé les niveaux de VIH-1 RNA et DNA à 1 an et 2 ans après l'initiation du traitement anti-viral dans les CMS. La figure 14 compare les niveaux de VIH-1 RNA dans les CMS. Après 1 an sous traitement, 3 patients sont indétectables pour le VIH-1 RNA dont 2 patients sous bithérapie. 1 an plus tard, chez 2 patients sur les 3 sont encore indétectables pour le VIH-1 RNA. Seul 1 patient (LM) a montré une augmentation significative des niveaux de VIH-1 RNA à 1 an et 2 ans après le début du traitement. Ce patient a remplacé son traitement d'AZT+ddl par d4T+ 3TC 8 semaines avant le prélèvement à 2 ans. La figure 15 compare les niveaux de DNA à 1 an et 2 ans après le début du traitement dans les CMS. Tous les échantillons sont positifs pour le VIH-1 DNA sans différence significative à 1 an et 2 ans après initiation du traitement sauf pour un patient (TM) traité par bithérapie chez qui l'on observe une baisse du taux de VIH-1 DNA.

Discussion

Dans notre étude, nous avons observé durant 5 ans, chez 15 patients consécutifs avec une primo-infection VIH, l'effet du traitement anti-rétroviral sur la réponse virologique et immunologique. Le traitement a consisté en une bithérapie comprenant deux inhibiteurs de la reverse transcriptase durant une période médiane de 18 mois puis une trithérapie comprenant deux inhibiteurs de la reverse transcriptase et une anti-protease ou un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase. Tous les patients sont encore sous traitement plus de 5 ans après avoir l'initié. De plus, 80 % présentent, après 5 ans, une virémie inférieure à 100 copies/ml et un taux normal de lymphocytes CD4+ et CD8+. Aucun événement clinique en faveur d'une progression de la maladie n'a été observé.

Nous avons ensuite dosé les niveaux des molécules VIH-RNA et DNA dans les cellules mononuclées du sang et des ganglions lymphatiques. Concernant le VIH-RNA, le cycle de réplication virale génère des molécules de taille variable au cours de la multiplication virale. Les molécules de petite taille, RNA épissés, sont responsables de régulation de la réplication. Les molécules de plus longue taille, RNA non épissés sont destinés à intégrer les nouvelles particules virales. Notre méthode permet de détecter ces dernières formes en particulier. A noter que les particules de VIH-RNA ont une courte demi-vie (6 heures) ce qui signifie que le dosage reflète l'intensité de la réplication virale à un moment précis. L'intensité de la réplication est elle-même dépendante de l'état d'activation de la cellule : phase de réplication cellulaire, stimulation par cytokines etc...

Concernant le VIH-DNA, notre méthodologie ne permet pas de différencier les formes variées observées au cours du cycle de réplication à savoir les complexes de pré-intégration, les formes provirales intégrées (utilisées pour la formation de VIH-RNA) ni les formes défectives en ce qui concerne la réplication. En revanche les molécules de DNA intracellulaire ont une longue demi-vie reflétant de manière plus consistante « la charge » virale intracellulaire.

L'analyse de la charge virale cellulaire chez 8 patients après 1 an de traitement dont 6/8 avec virémie < 100 copies/ml, montre que tous les patients présentent dans leur cellules mononuclées sanguines et lymphoïdes du VIH-1 DNA. De plus, du VIH-1 RNA est détectable dans les cellules ganglionnaires chez tous les patients confirmant qu'il s'agit d'un site important de multiplication virale. Nos résultats suggèrent qu'une virémie inférieure à 100 copies/ml ne signifie pas une suppression totale de la réplication virale et ne reflète pas la réplication virale résiduelle qui persiste au niveau tissulaire lymphoïde. Chez une majorité de patients, les niveaux de RNA sont plus importants dans les cellules ganglionnaires que les cellules mononuclées du sang. Deux explications sont possibles : D'une part, une élimination plus efficace et plus rapide des cellules infectées circulantes et d'autre part, un environnement ganglionnaire favorable à la multiplication virale (expression de récepteurs cellulaires, formation de cytokines dans le cadre d'une immunostimulation permanente à des

antigènes divers)(71). Chez 3 patients dont 2 sous bithérapie, le VIH-RNA est indétectable dans les cellules sanguines. Il est possible qu'ils possèdent une réponse immunitaire VIH spécifique plus forte en comparaison aux autres patients, que la souche virale soit moins virulente ou la pénétration médicamenteuse intracellulaire soit meilleure par une variation interindividuelle des récepteurs cellulaires et du métabolisme intracellulaire(71). Les niveaux de VIH-DNA sont similaires entre les 2 compartiments avec tendance à la hausse dans les ganglions lymphatiques. Cela suggère une meilleure inhibition de la réplication virale dans les cellules sanguines. Après 1 an de traitement, tous les patients ont du VIH-DNA détectable dans les 2 compartiments. Ceci suggère un potentiel de réplication dans toutes les cellules, même chez des patients dont la production virale n'est pas détectable (virémie et VIH RNA indétectable). Après 1 an et 2 ans de traitement, nous avons ensuite comparé les niveaux de VIH-RNA et DNA viral dans les cellules mononuclées du sang. Les niveaux de VIH-RNA sont comparables à un an d'intervalle sauf en augmentation chez un patient qui a modifié son traitement (AZT+ddl remplacé par d4T+3TC) 8 semaines avant le prélèvement à 2 ans. Un métabolisme intracellulaire (phosphorylation) modifié avec baisse de la pression anti-virale médicamenteuse pourrait expliquer ce rebond de multiplication virale(72-74). Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative dans les niveaux de VIH-DNA à 1 an et 2 ans suggérant soit une clearance très lente (encore indétectable) , soit une ré-infection des cellules cibles.

L'interruption contrôlée du traitement anti-rétroviral chez 3 patients avec une virémie inférieure à 10 copies/ml au moment de l'arrêt aboutit en quelques semaines à un rebond de la virémie. Cela suggère que malgré une longue période d'indétectabilité une pression anti-virale pharmacologique est nécessaire afin de contrôler la multiplication du virus. Nos résultats ne reproduisent pas, certes dans des conditions différentes, les résultats observés plus récemment par un autre groupe (60): 8 patients ont été traités dès la primo-infection durant 8 mois par une trithérapie puis ont interrompu leur traitement. En cas de remontée de virémie au delà de 50 000 copies/ ml sur 3 prélèvements consécutifs à 3 semaines d'intervalle, un traitement médicamenteux a été repris. 3 patients n'ont pas, après un an,

présenté les critères pour la reprise du traitement. Les 5 patients restants ont repris leur traitement durant 4 mois puis ont à nouveau interrompu le régime. Le temps jusqu'à la remontée de la virémie à 50 000 copies/ml a été plus long lors de la deuxième interruption suggérant que la réponse immune a permis un meilleur contrôle de la virémie. Chez tous les patients, il a été mis en évidence une réponse immune HIV spécifique. Cette étude suggère qu'il existe la possibilité de ralentir la multiplication virale au stade précoce par des interruptions structurées du traitement. Il reste à déterminer l'impact clinique de cette approche ainsi que la fonctionnalité des lymphocytes VIH spécifiques détectés.

La primo-infection VIH pose actuellement plusieurs défis :

Il est admis qu'un traitement durant la PHI diminue le risque de progression clinique et augmente ainsi la survie. D'autre part, un traitement précoce abaisse la virémie à des niveaux plus bas que lorsque le traitement est initié au cours de la phase chronique de la maladie. Sur le plan théorique, un traitement au cours de la PHI pourrait permettre de diminuer la dissémination du virus vers les sites sanctuaires ainsi que préserver la réponse immune cellulaire contre le VIH (lymphocytes CD4+ et CD8+ VIH spécifiques) qui est atteinte tôt au cours de l'infection VIH. En revanche, un traitement au cours de la PHI implique une prise médicamenteuse rigoureuse au long cours afin d'éviter la progression de la maladie ainsi que le développement de mutations conférant la résistance au traitement. Un traitement au long cours a également des effets secondaires (intolérance digestive, cutanée, hématologique, cérébrale) et une toxicité médicamenteuse métabolique (redistribution des graisses, dyslipidémie, perturbation des lactates) motivant les chercheurs à tenter des interruptions de traitement. A l'origine de cette idée, il a été postulé que chez les patients avec une primo-infection, un traitement précoce a permis de préserver la réponse immune HIV spécifique qu'il s'agit de stimuler par des interruptions répétées programmées du traitement médicamenteuses avec remontée consécutive de la virémie. Une seule étude à ce jour a examiné l'impact d'un traitement précoce et d'interruptions de traitement successives sur la réponse VIH spécifique avec des succès limités et un suivi d'un an (60). En revanche, l'éradication semble actuellement écartée à la lumière des études analysant la

demi-vie d'élimination des cellules infectées se monte à 60 mois nécessitant par conséquent 70 années d'un traitement optimal afin de pouvoir éradiquer la maladie(75). De plus, ces études ne tiennent en outre pas compte de la charge virale des sites « sanctuaires » (organes génitaux, système nerveux central), du taux de pénétration tissulaire des anti-rétroviraux et de leur effet sur la multiplication virale dans ces sites. Sur le plan clinique, le diagnostic de la primo-infection reste un événement rare en raison de l'absence possible de symptômes et d'autre part de la présentation clinique aspécifique. La multiplication virale qui a lieu au cours de la primo-infection et l'infectivité importante qui en résulte en font un problème de santé publique.

En conclusion, la primo-infection VIH est une situation clinique unique puisqu'elle correspond à la phase détectable la plus précoce d'une maladie chronique. L'initiation d'un traitement médicamenteux au cours de la PHI pourrait permettre de préserver la réponse immune spécifique contre le VIH et ultérieurement de modifier le cours de la maladie. A ce jour, initier un traitement vise à le maintenir au long cours jusqu'à ce que de nouvelles options thérapeutiques (vaccins, cytokines telles que IL-2, GM-CSF, interruptions structurées de traitement) immunomodulatrices aient prouvé un effet clinique bénéfique dans le contrôle la réplication virale. Un traitement précoce signifie également un projet thérapeutique de longue durée qui nécessite une compliance optimale, le risque d'une mauvaise compliance étant de générer des résistances au régime en cours limitant le choix thérapeutique ultérieur. Le bénéfice d'un traitement doit également être pondéré individuellement en fonction des effets secondaires, la toxicité et la complexité du régime.

Résultats présentés lors de conférences:

8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-1 Infection. Athens Octobre 2001, Oral presentation.

ICAAC, San Diego, Septembre 2002, Poster Presentation.

Reference List

1. Tindall, B., S. Barker, B. Donovan, T. Barnes, J. Roberts, C. Kronenberg, J. Gold, R. Penny, and D. Cooper. 1988. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 148:945-949.
2. Cooper, D.A., J. Gold, P. Maclean, B. Donovan, R. Finlayson, T.G. Barnes, H.M. Michelmore, P. Brooke, and R. Penny. 1985. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1:537-540.
3. Gaines, H., M. von Sydow, P.O. Pehrson, and P. Lundbegh. 1988. Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandular-fever-like illness. *BMJ* 297:1363-1368.
4. de, J.M., H.J. Hulsebosch, and J.M. Lange. 1991. Clinical, virological and immunological features of primary HIV-1 infection. *Genitourin Med* 67:367-373.
5. Fox, R., L.J. Eldred, E.J. Fuchs, R.A. Kaslow, B.R. Visscher, M. Ho, J.P. Phair, and B.F. Polk. 1987. Clinical manifestations of acute infection with human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. *AIDS* 1:35-38.
6. Boufassa, F., C. Bachmeyer, N. Carre, C. Deveau, A. Persoz, C. Jadand, D. Sereni, and D. Bucquet. 1995. Influence of neurologic manifestations of primary human immunodeficiency virus infection on disease progression. SEROCO Study Group. *J Infect Dis* 171:1190-1195.
7. Kinloch-de, L.S., P. de Saussure, J.H. Saurat, H. Stalder, B. Hirschel, and L.H. Perrin. 1993. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis* 17:59-65.
8. Kinloch-de, L.S., B.J. Hirschel, B. Hoen, D.A. Cooper, B. Tindall, A. Carr, J.H. Saurat, N. Clumeck, A. Lazzarin, and L. Mathiesen. 1995. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 333:408-413.
9. Vanhems, P., R. Allard, D.A. Cooper, L. Perrin, J. Vizzard, B. Hirschel, L.S. Kinloch-de, A. Carr, and J. Lambert. 1997. Acute human immunodeficiency virus type 1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive? [published erratum appears in *Clin Infect Dis* 1997 Aug;25(2):352]. *Clin Infect Dis* 24:965-970.
10. Rabeneck, L., M. Popovic, S. Gartner, D.M. McLean, W.A. McLeod, E. Read, K.K. Wong, and W.J. Boyko. 1990. Acute HIV infection presenting with painful swallowing and esophageal ulcers. *JAMA* 263:2318-2322.
11. Weinert, M., R.M. Grimes, and D.P. Lynch. 1996. Oral manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med* 125:485-496.

12. Hulsebosch, H.J., F.A. Claessen, C.J. van Ginkel, G.R. Kuiters, J. Goudsmit, and J.M. Lange. 1990. Human immunodeficiency virus exanthem. *J Am Acad Dermatol* 23:483-486.
13. Levy, J.A. 1993. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev* 57:183-289.
14. Clotet, B., A. Casals, J. Reverter, R. Planas, J. Boix, J. Gimenez, A. Jou, J. Tor, and M. Foz. 1988. Candida esophagitis in patients infected by human immune deficiency virus: treatment and prognostic significance. *Am J Gastroenterol* 83:1008
15. Decker, C.F., R. Tiernan, and S.F. Paparello. 1992. Esophageal candidiasis associated with acute infection due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 14:791
16. Denning, D.W., J. Anderson, P. Rudge, and H. Smith. 1987. Acute myelopathy associated with primary infection with human immunodeficiency virus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 294:143-144.
17. Elder, G., M. Dalakas, G. Pezeshkpour, and J. Sever. 1986. Ataxic neuropathy due to ganglioneuritis after probable acute human immunodeficiency virus infection. *Lancet* 2:1275-1276.
18. Hagberg, L., B.E. Malmvall, L. Svennerholm, K. Alestig, and G. Norkrans. 1986. Guillain-Barre syndrome as an early manifestation of HIV central nervous system infection. *Scand J Infect Dis* 18:591-592.
19. Stein, D.S., J.A. Korvick, and S.H. Vermund. 1992. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review [see comments]. *J Infect Dis* 165:352-363.
20. Yerly, S., E. Chamot, B. Hirschel, and L.H. Perrin. 1992. Quantitation of human immunodeficiency virus provirus and circulating virus: relationship with immunologic parameters. *J Infect Dis* 166:269-276.
21. Horsburgh, C.R.J., C.Y. Ou, J. Jason, S.D. Holmberg, I.M.J. Longini, C. Schable, K.H. Mayer, A.R. Lifson, G. Schochetman, and J.W. Ward. 1989. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet* 2:637-640.
22. Petersen, L.R., G.A. Satten, R. Dodd, M. Busch, S. Kleinman, A. Grindon, and B. Lenes. 1994. Duration of time from onset of human immunodeficiency virus type 1 infectiousness to development of detectable antibody. The HIV Seroconversion Study Group. *Transfusion* 34:283-289.
23. Hampl, H., H.P. Kapprell, D. Sawitzky, W. Wilske, and L. Gurtler. 1995. Detection of specific human immunodeficiency virus IgM antibodies. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 184:69-71.
24. Clark, S.J., G.D. Kelen, D.R. Henrard, E.S. Daar, S. Craig, G.M. Shaw, and T.C. Quinn. 1994. Unsuspected primary human immunodeficiency virus type 1 infection in seronegative emergency department patients. *J Infect Dis* 170:194-197.

25. Busch, M.P., L.L. Lee, G.A. Satten, D.R. Henrard, H. Farzadegan, K.E. Nelson, S. Read, R.Y. Dodd, and L.R. Petersen. 1995. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 35:91-97.
26. Mulder, J., N. McKinney, C. Christopherson, J. Sninsky, L. Greenfield, and S. Kwok. 1994. Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: application to acute retroviral infection. *J Clin Microbiol* 32:292-300.
27. de Saussure, P., S. Yerly, E. Tullen, and L.H. Perrin. 1993. Human immunodeficiency virus type 1 nucleic acids detected before p24 antigenemia in a blood donor. *Transfusion* 33:164-167.
28. Quinn, T.C., M.J. Wawer, N. Sewankambo, D. Serwadda, C. Li, F. Wabwire-Mangen, M.O. Meehan, T. Lutalo, and R.H. Gray. 2000. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med JID - 0255562* 342:921-929.
29. Yerly, S., S. Vora, P. Rizzardi, J.P. Chave, P.L. Vernazza, M. Flepp, A. Telenti, M. Battegay, A.L. Veuthey, J.P. Bru, M. Rickenbach, B. Hirschel, and L. Perrin. 2001. Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS JID - 8710219* 15:2287-2292.
30. Pantaleo, G., C. Graziosi, L. Butini, P.A. Pizzo, S.M. Schnittman, D.P. Kotler, and A.S. Fauci. 1991. Lymphoid organs function as major reservoirs for human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88 :9838-9842.
31. Fox, C.H., K. Tenner-Racz, P. Racz, A. Firpo, P.A. Pizzo, and A.S. Fauci. 1991. Lymphoid germinal centers are reservoirs of human immunodeficiency virus type 1 RNA. *J Infect Dis* 164:1051-1057.
32. Pantaleo, G., C. Graziosi, J.F. Demarest, L. Butini, M. Montroni, C.H. Fox, J.M. Orenstein, D.P. Kotler, and A.S. Fauci. 1993. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 362:355-358.
33. Embretson, J., M. Zupancic, J.L. Ribas, A. Burke, P. Racz, K. Tenner-Racz, and A.T. Haase. 1993. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 362:359-362.
34. Saag, M.S., M.J. Crain, W.D. Decker, S. Campbell-Hill, S. Robinson, W.E. Brown, M. Leuther, R.J. Whitley, B.H. Hahn, and G.M. Shaw. 1991. High-level viremia in adults and children infected with human immunodeficiency virus: relation to disease stage and CD4+ lymphocyte levels. *J Infect Dis* 164 :72-80.
35. Clark, S.J., M.S. Saag, W.D. Decker, S. Campbell-Hill, J.L. Roberson, P.J. Veldkamp, J.C. Kappes, B.H. Hahn, and G.M. Shaw. 1991. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 324:954-960.

36. Daar, E.S., T. Moudgil, R.D. Meyer, and D.D. Ho. 1991. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 324:961-964.
37. Bagnarelli, P., S. Menzo, A. Valenza, A. Manzin, M. Giacca, F. Ancarani, G. Scalise, P.E. Varaldo, and M. Clementi. 1992. Molecular profile of human immunodeficiency virus type 1 infection in symptomless patients and in patients with AIDS. *J Virol* 66:7328-7335.
38. Piatak, M.J., M.S. Saag, L.C. Yang, S.J. Clark, J.C. Kappes, K.C. Luk, B.H. Hahn, G.M. Shaw, and J.D. Lifson. 1993. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 259:1749-1754.
39. Roos, M.T., N.A. de Leeuw, F.A. Claessen, H.G. Huisman, N.A. Kootstra, L. Meyaard, P.T. Schellekens, H. Schuitemaker, and F. Miedema. 1994. Viro-immunological studies in acute HIV-1 infection. *AIDS* 8:1533-1538.
40. Geijtenbeek, T.B., R. Torensma, S.J. van Vliet, G.C. van Duijnhoven, G.J. Adema, Y. van Kooyk, and C.G. Figdor. 2000. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell* 100:575-585.
41. Dragic, T., V. Litwin, G.P. Allaway, S.R. Martin, Y. Huang, K.A. Nagashima, C. Cayanan, P.J. Maddon, R.A. Koup, J.P. Moore, and W.A. Paxton. 1996. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 381:667-673.
42. Deng, H., R. Liu, W. Ellmeier, S. Choe, D. Unutmaz, M. Burkhart, P. Di Marzio, S. Marmon, R.E. Sutton, C.M. Hill, C.B. Davis, S.C. Peiper, T.J. Schall, D.R. Littman, and N.R. Landau. 1996. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 381:661-666.
43. Zhang, Z., T. Schuler, M. Zupancic, S. Wietgreffe, K.A. Staskus, K.A. Reimann, T.A. Reinhart, M. Rogan, W. Cavert, C.J. Miller, R.S. Veazey, D. Notermans, S. Little, S.A. Danner, D.D. Richman, D. Havlir, J. Wong, H.L. Jordan, T.W. Schacker, P. Racz, K. Tenner-Racz, N.L. Letvin, S. Wolinsky, and A.T. Haase. 1999. Sexual transmission and propagation of SIV and HIV in resting and activated CD4+ T cells. *Science* 286:1353-1357.
44. Mellors, J.W., C.R.J. Rinaldo, P. Gupta, R.M. White, J.A. Todd, and L.A. Kingsley. 1996. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167-1170.
45. Mellors, J.W., L.A. Kingsley, C.R.J. Rinaldo, J.A. Todd, B.S. Hoo, R.P. Kokka, and P. Gupta. 1995. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 122:573-579.
46. Finzi, D., J. Blankson, J.D. Siliciano, J.B. Margolick, K. Chadwick, T. Pierson, K. Smith, J. Lisziewicz, F. Lori, C. Flexner, T.C. Quinn, R.E. Chaisson, E. Rosenberg, B. Walker, S. Gange, J. Gallant, and R.F. Siliciano. 1999. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 5:512-517.

47. Finzi, D., M. Hermankova, T. Pierson, L.M. Carruth, C. Buck, R.E. Chaisson, T.C. Quinn, K. Chadwick, J. Margolick, R. Brookmeyer, J. Gallant, M. Markowitz, D.D. Ho, D.D. Richman, and R.F. Siliciano. 1997. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science JID - 0404511* 278:1295-1300.
48. Schacker, T., S. Little, E. Connick, K. Gebhard, Z.Q. Zhang, J. Krieger, J. Pryor, D. Havlir, J.K. Wong, R.T. Schooley, D. Richman, L. Corey, and A.T. Haase. 2001. Productive infection of T cells in lymphoid tissues during primary and early human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis JID - 0413675* 183:555-562.
49. Biggar, R.J. 1990. AIDS incubation in 1891 HIV seroconverters from different exposure groups. International Registry of Seroconverters [published erratum appears in AIDS 1991 Feb;5(2):245]. *AIDS* 4:1059-1066.
50. Anonymous. 1992. Disease progression and early predictors of AIDS in HIV-seroconverted injecting drug users. The Italian Seroconversion Study. *AIDS* 6:421-426.
51. Carre, N., C. Deveau, F. Belanger, F. Boufassa, A. Persoz, C. Jadand, C. Rouzioux, J.F. Delfraissy, and D. Bucquet. 1994. Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. SEROCO Study Group. *AIDS* 8:797-802.
52. Pedersen, C., B.O. Lindhardt, B.L. Jensen, E. Lauritzen, J. Gerstoft, E. Dickmeiss, J. Gaub, E. Scheibel, and T. Karlsmark. 1989. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 299:154-157.
53. Lindback, S., C. Brostrom, A. Karlsson, and H. Gaines. 1994. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200 x 10⁶/l, AIDS, and death from AIDS? *BMJ* 309:1535-1537.
54. Vanhems, P., B. Hirschel, A.N. Phillips, D.A. Cooper, J. Vizzard, J. Brassard, and L. Perrin. 2000. Incubation time of acute human immunodeficiency virus (HIV) infection and duration of acute HIV infection are independent prognostic factors of progression to AIDS. *J Infect Dis* 182:334-337.
55. Vanhems, P., R. Gaudet, B. Hirschel, A. Imrie, B. Conway, D. Rouleau, J. Vizzard, L. Perrin, D.A. Cooper, and S. Yerly. 2000. Clinical features of acute HIV-1 infection: zidovudine-resistant isolates compared with zidovudine-sensitive isolates. *AIDS JID - 8710219* 14:1065-1067.
56. Stamm, W.E., H.H. Handsfield, A.M. Rompalo, R.L. Ashley, P.L. Roberts, and L. Corey. 1988. The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. *JAMA* 260:1429-1433.
57. Cameron, D.W., J.N. Simonsen, L.J. D'Costa, A.R. Ronald, G.M. Maitha, M.N. Gakinya, M. Cheang, J.O. Ndinya-Achola, P. Piot, and R.C. Brunham. 1989. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* 2:403-407.
58. Plummer, F.A., J.N. Simonsen, D.W. Cameron, J.O. Ndinya-Achola, J.K. Kreiss, M.N. Gakinya, P. Waiyaki, M. Cheang, P. Piot, and A.R. Ronald. 1991. Cofactors

in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 163:233-239.

59. Vanhems, P., J. Lambert, D.A. Cooper, L. Perrin, A. Carr, B. Hirschel, J. Vizzard, L.S. Kinloch-de, and R. Allard. 1998. Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Infect Dis* 26:323-329.
60. Rosenberg, E.S., M. Altfeld, S.H. Poon, M.N. Phillips, B.M. Wilkes, R.L. Eldridge, G.K. Robbins, R.T. D'Aquila, P.J. Goulder, and B.D. Walker. 2000. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature JID - 0410462* 407:523-526.
61. Yerly, S., L. Kaiser, T.V. Perneger, R.W. Cone, M. Opravil, J.P. Chave, H. Furrer, B. Hirschel, and L. Perrin. 2000. Time of initiation of antiretroviral therapy: impact on HIV-1 viraemia. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 14:243-249.
62. Miller, J., A. Carr, D. Smith, S. Emery, M.G. Law, P. Grey, and D.A. Cooper. 2000. Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *AIDS JID - 8710219* 14:2406-2407.
63. Carr, A. and D.A. Cooper. 2000. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet JID - 2985213R* 356:1423-1430.
64. Gifford, A.L., J.E. Bormann, M.J. Shively, B.C. Wright, D.D. Richman, and S.A. Bozzette. 2000. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr JID - 100892005* 23:386-395.
65. Perrin, L., A. Rakik, S. Yerly, C. Baumberger, L.S. Kinloch-de, M. Pechere, and B. Hirschel. 1996. Combined therapy with zidovudine and L-697,661 in primary HIV infection. *AIDS JID - 8710219* 10:1233-1237.
66. Markowitz, M., M. Vesanen, K. Tenner-Racz, Y. Cao, J.M. Binley, A. Talal, A. Hurley, X. Jin, M.R. Chaudhry, M. Yaman, S. Frankel, M. Heath-Chiozzi, J.M. Leonard, J.P. Moore, P. Racz, D.F. Nixon, and D.D. Ho. 1999. The effect of commencing combination antiretroviral therapy soon after human immunodeficiency virus type 1 infection on viral replication and antiviral immune responses. *J Infect Dis JID - 0413675* 179:527-537.
67. Carpenter, C.C., D.A. Cooper, M.A. Fischl, J.M. Gatell, B.G. Gazzard, S.M. Hammer, M.S. Hirsch, D.M. Jacobsen, D.A. Katzenstein, J.S. Montaner, D.D. Richman, M.S. Saag, M. Schechter, R.T. Schooley, M.A. Thompson, S. Vella, P.G. Yeni, and P.A. Volberding. 2000. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA JID - 7501160* 283:381-390.
68. Shiver, J.W., T.M. Fu, L. Chen, D.R. Casimiro, M.E. Davies, R.K. Evans, Z.Q. Zhang, A.J. Simon, W.L. Triona, S.A. Dubey, L. Huang, V.A. Harris, R.S. Long, X. Liang, L. Handt, W.A. Schleif, L. Zhu, D.C. Freed, N.V. Persaud, L. Guan, K.S. Punt, A. Tang, M. Chen, K.A. Wilson, K.B. Collins, G.J. Heidecker, V.R. Fernandez, H.C. Perry, J.G. Joyce, K.M. Grimm, J.C. Cook, P.M. Keller, D.S. Kresock, H. Mach, R.D. Troutman, L.A. Isopi, D.M. Williams, Z. Xu, K.E. Bohannon, D.B. Volkin, D.C. Montefiori, A. Miura, G.R. Krivulka, M.A. Lifton, M.J. Kuroda, J.E. Schmitz, N.L. Letvin, M.J. Caulfield, A.J. Bett, R. Youil, D.C.

Kaslow, and E.A. Emini. 2002. Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective anti-immunodeficiency-virus immunity. *Nature JID - 0410462* 415:331-335.

69. Barouch, D.H., S. Santra, J.E. Schmitz, M.J. Kuroda, T.M. Fu, W. Wagner, M. Bilska, A. Craiu, X.X. Zheng, G.R. Krivulka, K. Beaudry, M.A. Lifton, C.E. Nickerson, W.L. Triona, K. Punt, D.C. Freed, L. Guan, S. Dubey, D. Casimiro, A. Simon, M.E. Davies, M. Chastain, T.B. Strom, R.S. Gelman, D.C. Montefiori, M.G. Lewis, E.A. Emini, J.W. Shiver, and N.L. Letvin. 2000. Control of viremia and prevention of clinical AIDS in rhesus monkeys by cytokine-augmented DNA vaccination. *Science JID - 0404511* 290:486-492.
70. Yerly, S., T.V. Perneger, S. Vora, B. Hirschel, and L. Perrin. 2000. Decay of cell-associated HIV-1 DNA correlates with residual replication in patients treated during acute HIV-1 infection. *AIDS JID - 8710219* 14:2805-2812.
71. Pomerantz, R.J. 2002. Reservoirs of human immunodeficiency virus type 1: the main obstacles to viral eradication. *Clin Infect Dis JID - 9203213* 34:91-97.
72. Smith, P.F., R. DiCenzo, and G.D. Morse. 1992. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Pharmacokinet JID - 7606849* 40:893-905.
73. Peter, K. and J.G. Gambertoglio. 1998. Intracellular phosphorylation of zidovudine (ZDV) and other nucleoside reverse transcriptase inhibitors (RTI) used for human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Pharm Res JID - 8406521* 15:819-825.
74. Kewn, S., G.J. Veal, P.G. Hoggard, M.G. Barry, and D.J. Back. 1997. Lamivudine (3TC) phosphorylation and drug interactions in vitro. *Biochem Pharmacol JID - 0101032* 54:589-595.
75. Finzi, D., J. Blankson, J.D. Siliciano, J.B. Margolick, K. Chadwick, T. Pierson, K. Smith, J. Lisziewicz, F. Lori, C. Flexner, T.C. Quinn, R.E. Chaisson, E. Rosenberg, B. Walker, S. Gange, J. Gallant, and R.F. Siliciano. 1999. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med JID - 9502015* 5:512-517.

Annexes

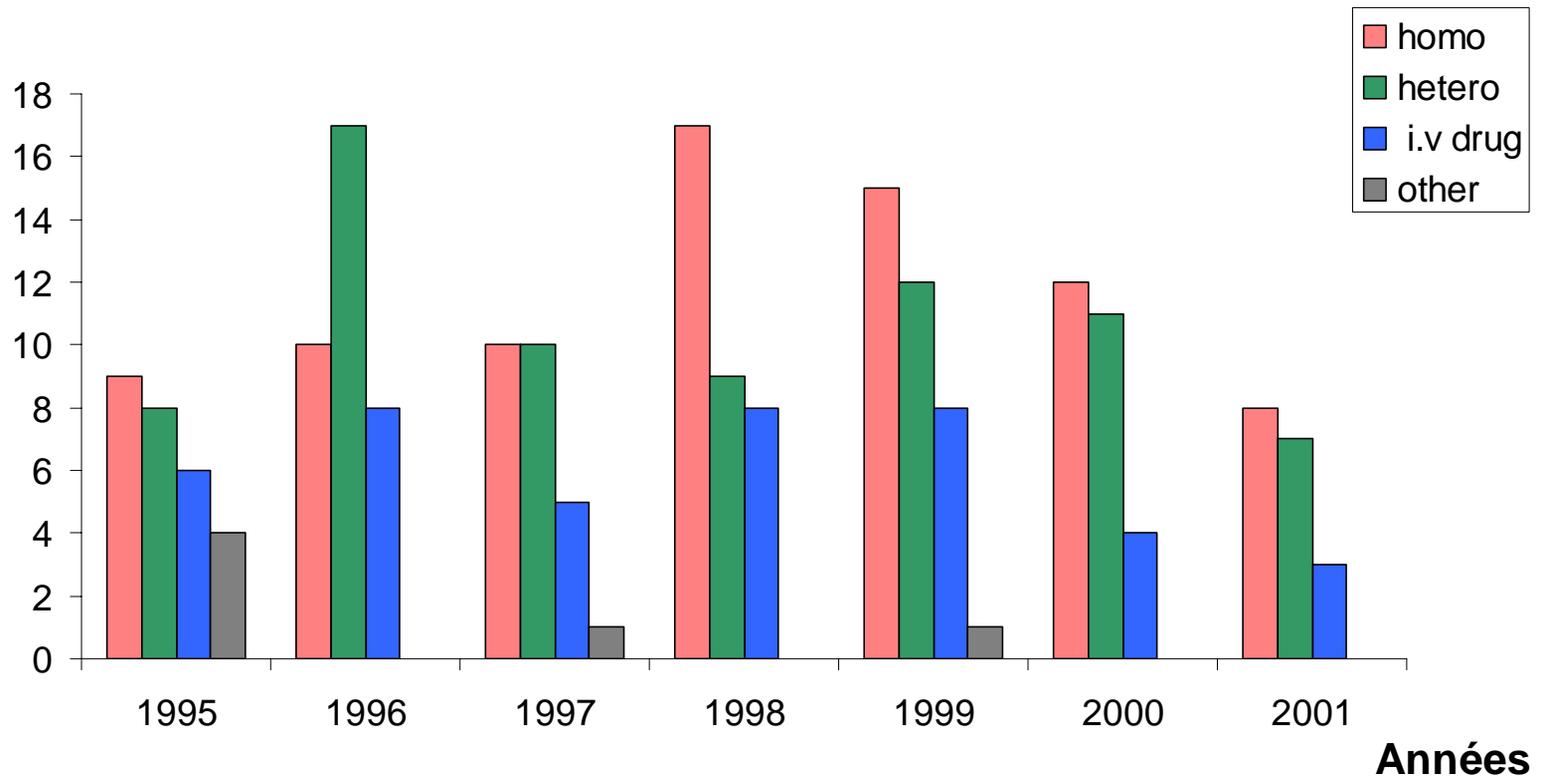


Figure 1. Primo-infection VIH en suisse selon le mode d'exposition

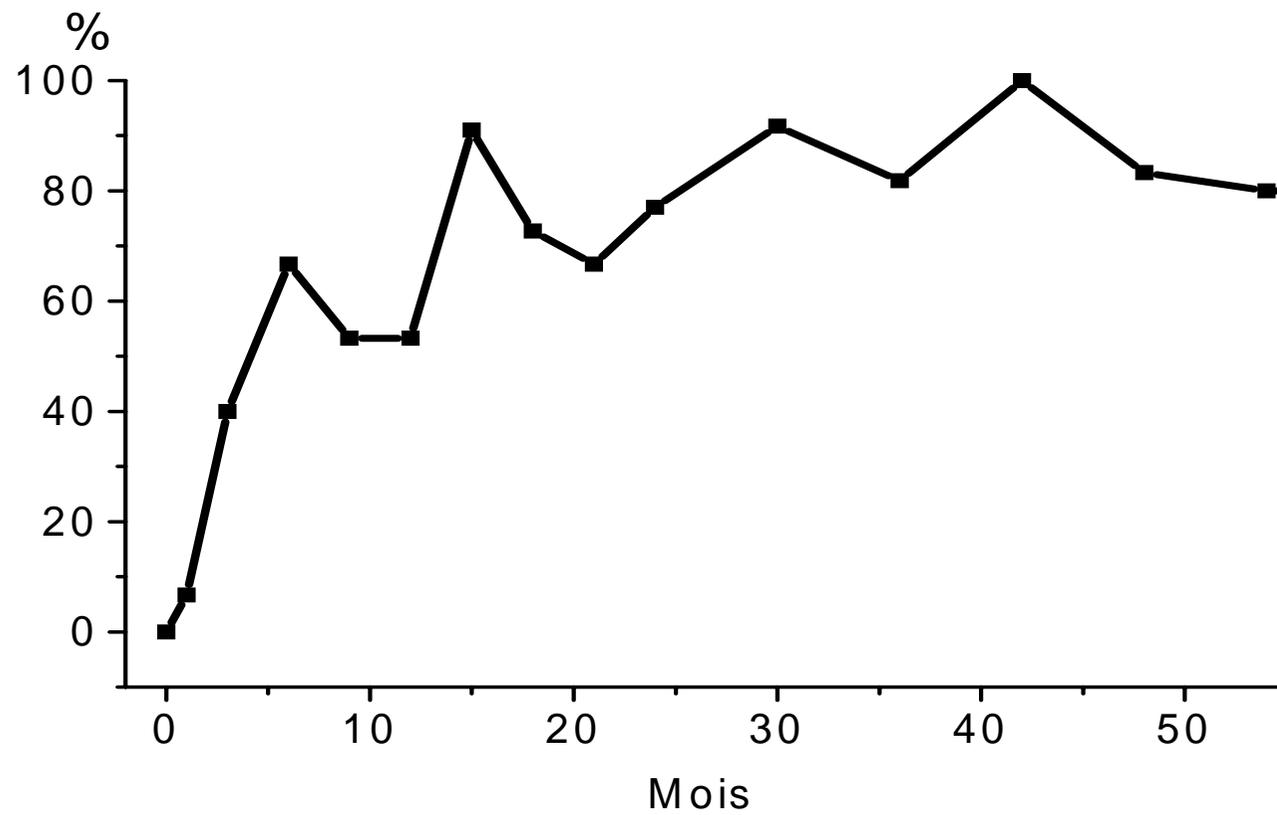


Figure 2. Proportion des patients avec une virémie < 500 copies/ml, 5 ans de suivi.

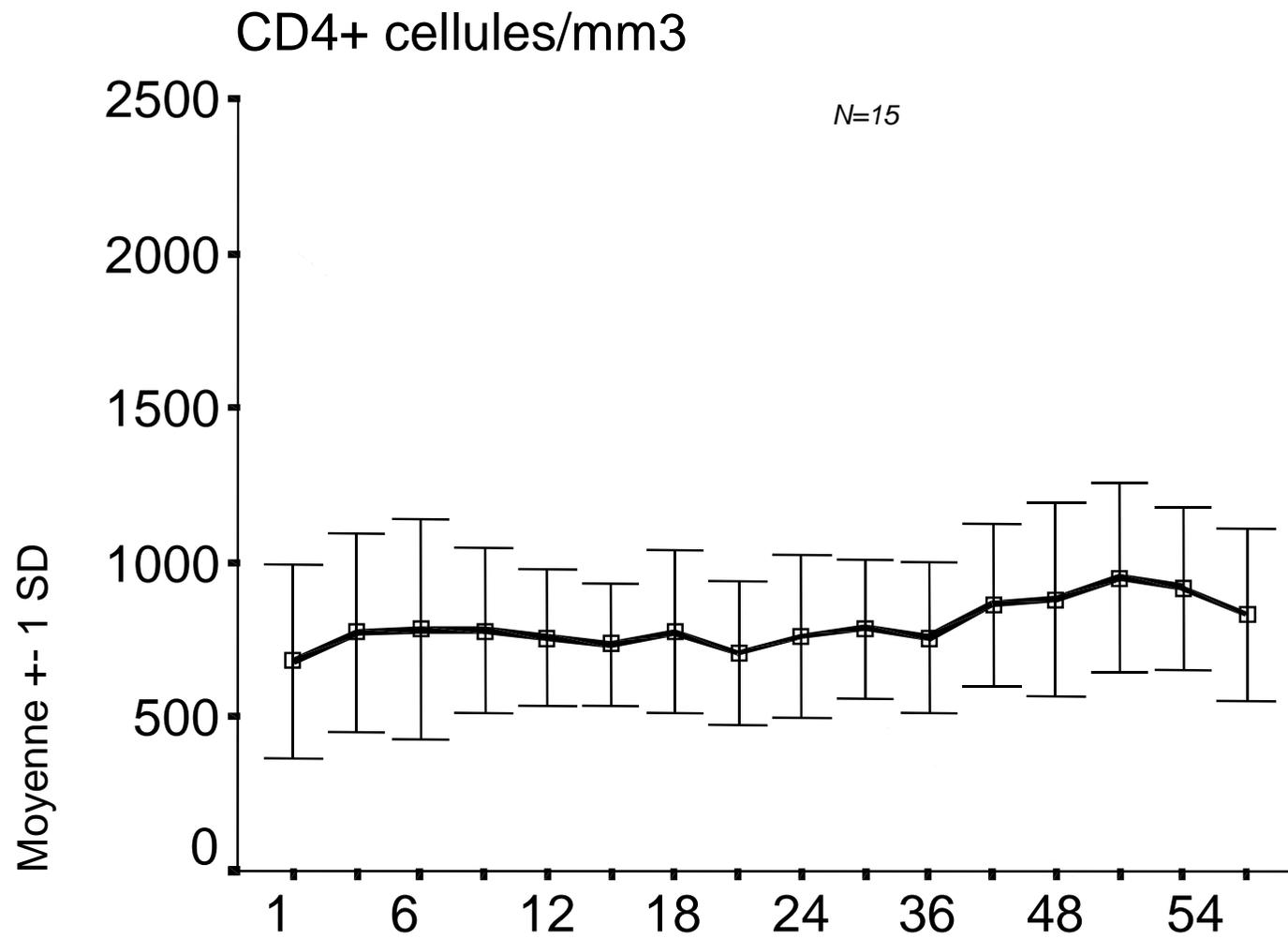


Figure 3. Profil des lymphocytes CD4+. 5 ans de suivi.

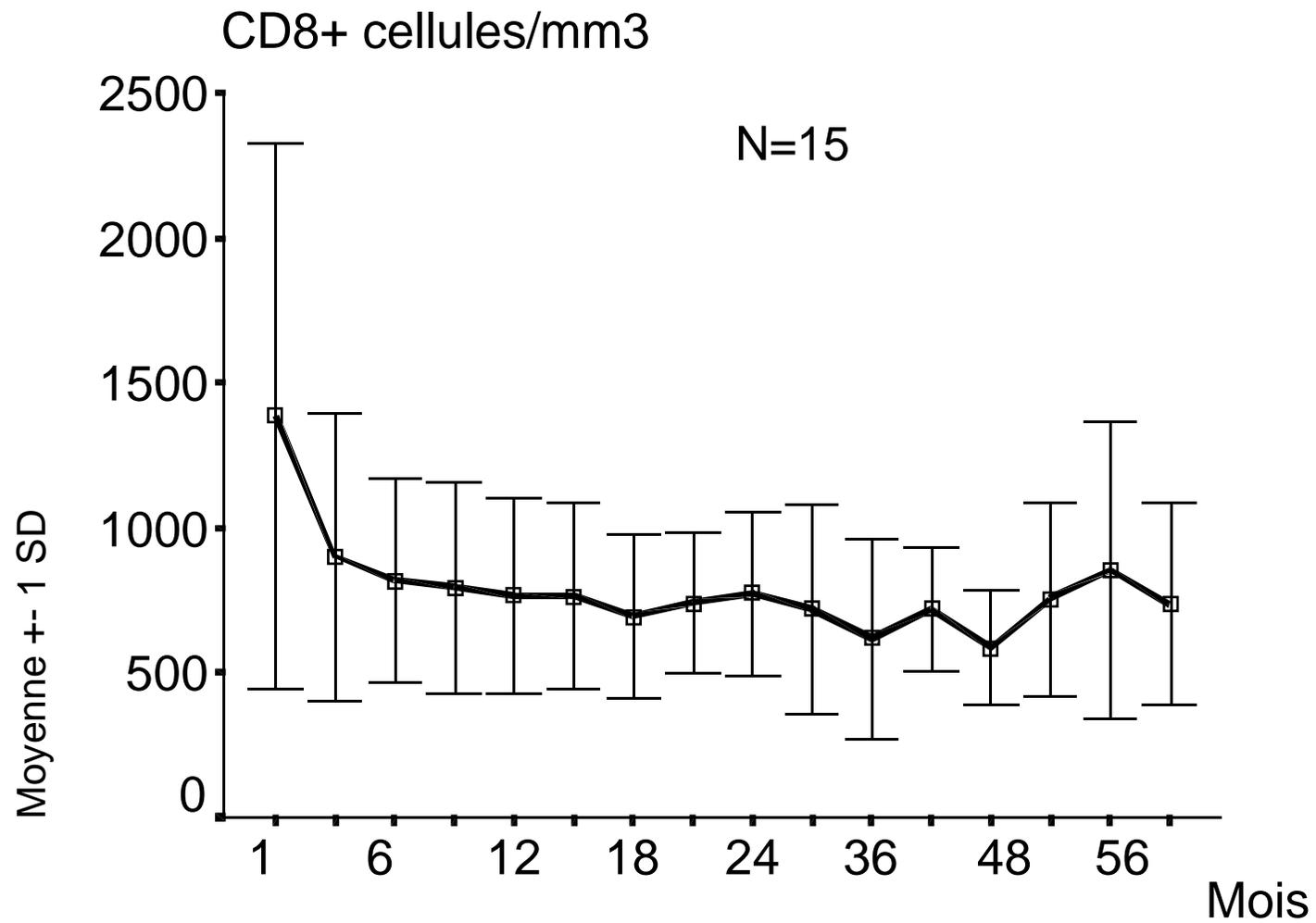
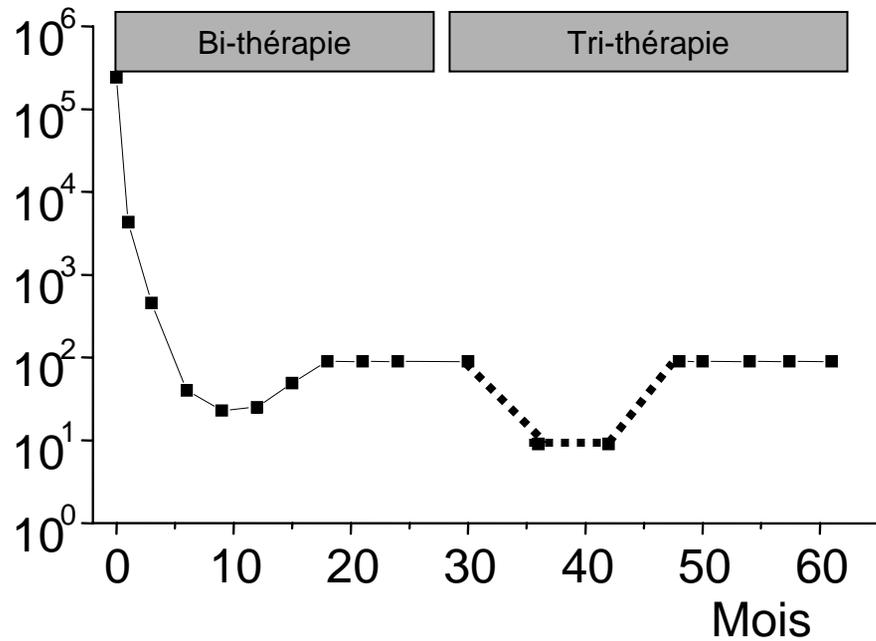


Figure 4. Profil lymphocytes CD8+. 5 ans de suivi

Virémie Log₁₀ copies /ml



Lymphocytes CD4+ cellules/mm³

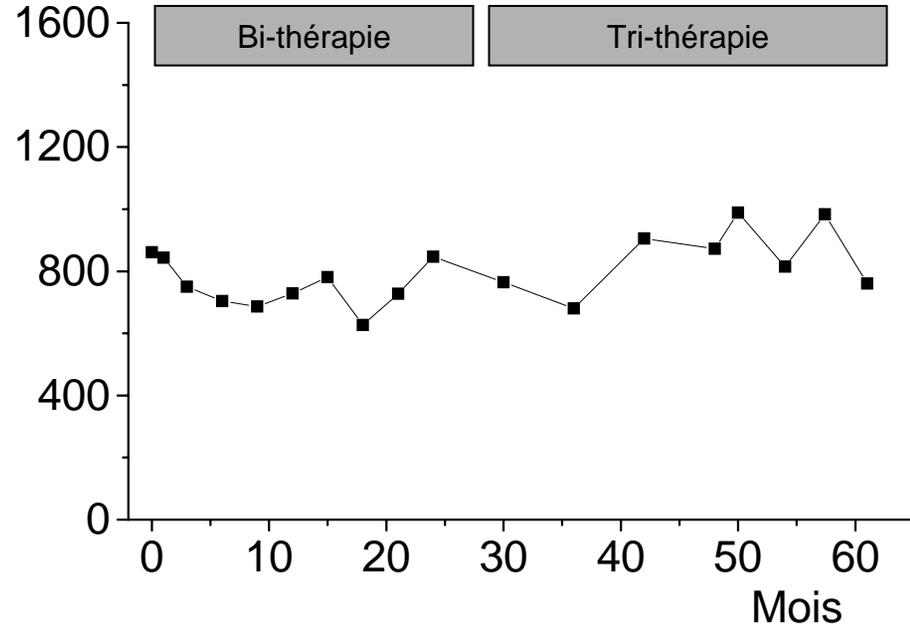


Figure 4. Patient JP Suivi virologique et immunologique sous traitement à 5 ans .

Virémie ultrasensible, traits discontinus.

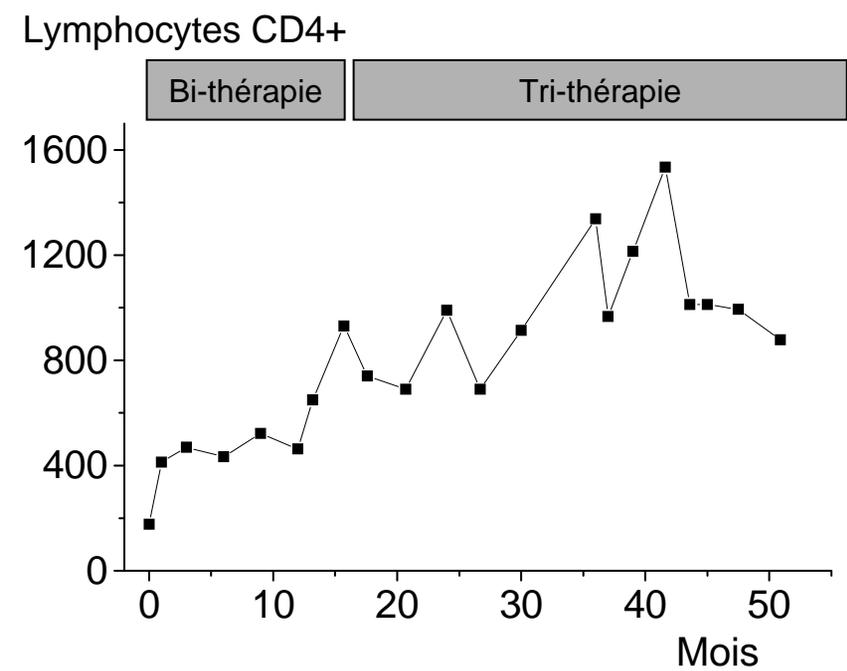
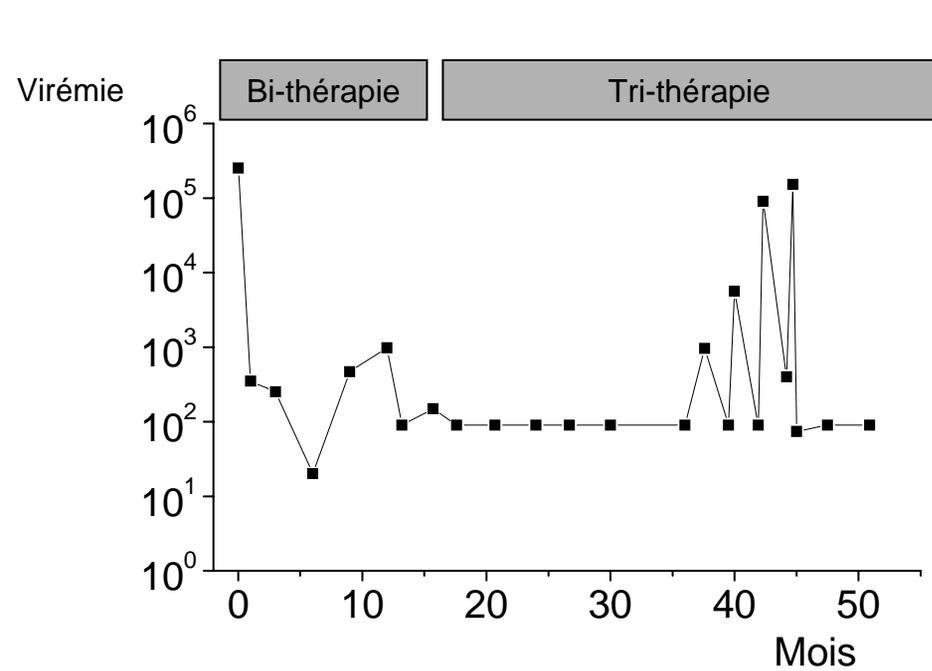


Figure 5. Patient JI Suivi virologique et immunologique sous traitement à 5 ans .

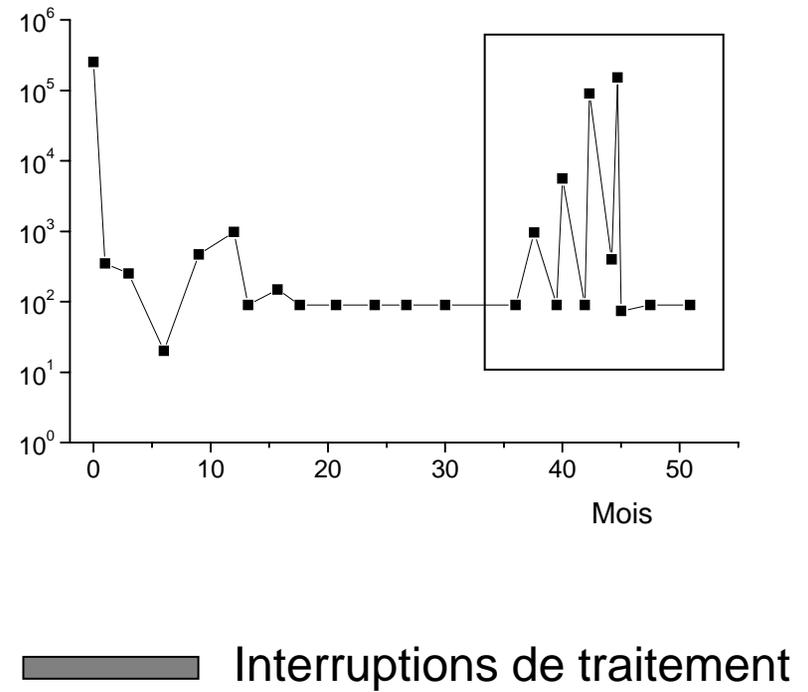
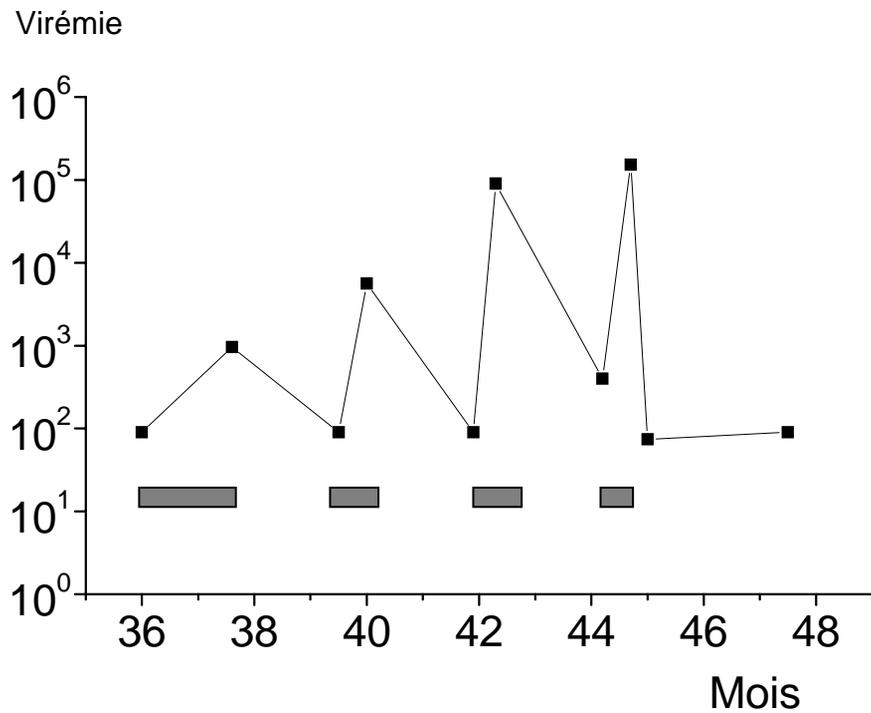


Figure 6. Patient JI Suivi virologique et immunologique sous traitement à 5 ans .

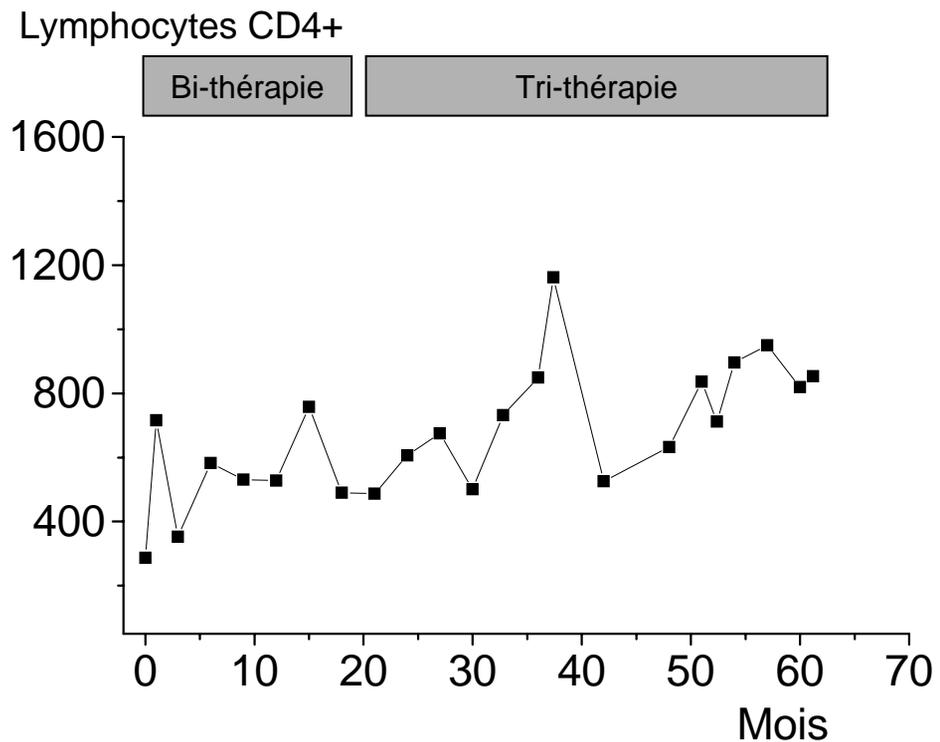
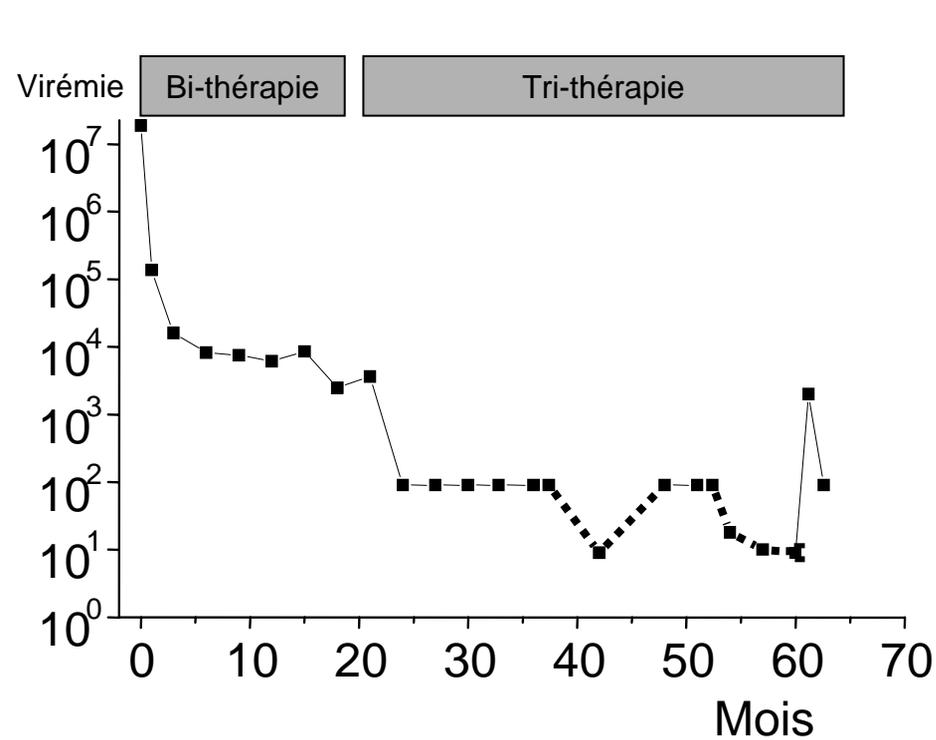
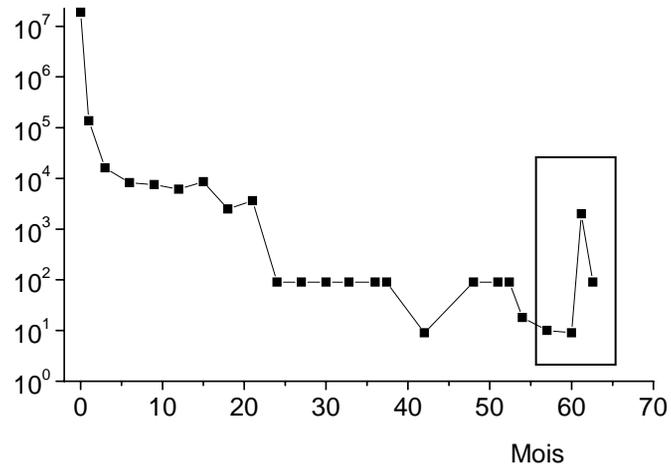
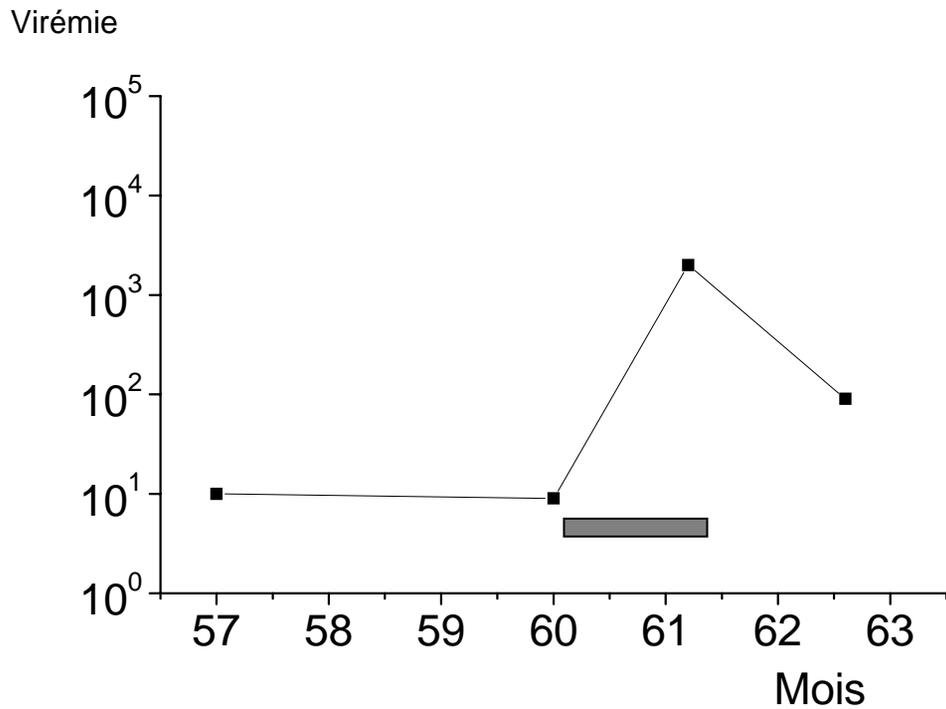


Figure 7. Patient SR. Suivi virologique et immunologique sous traitement à 5 ans. Virémie ultrasensible, traits discontinus.



Interruptions de traitement

Figure 8. Patient SR. Interruption de traitement.

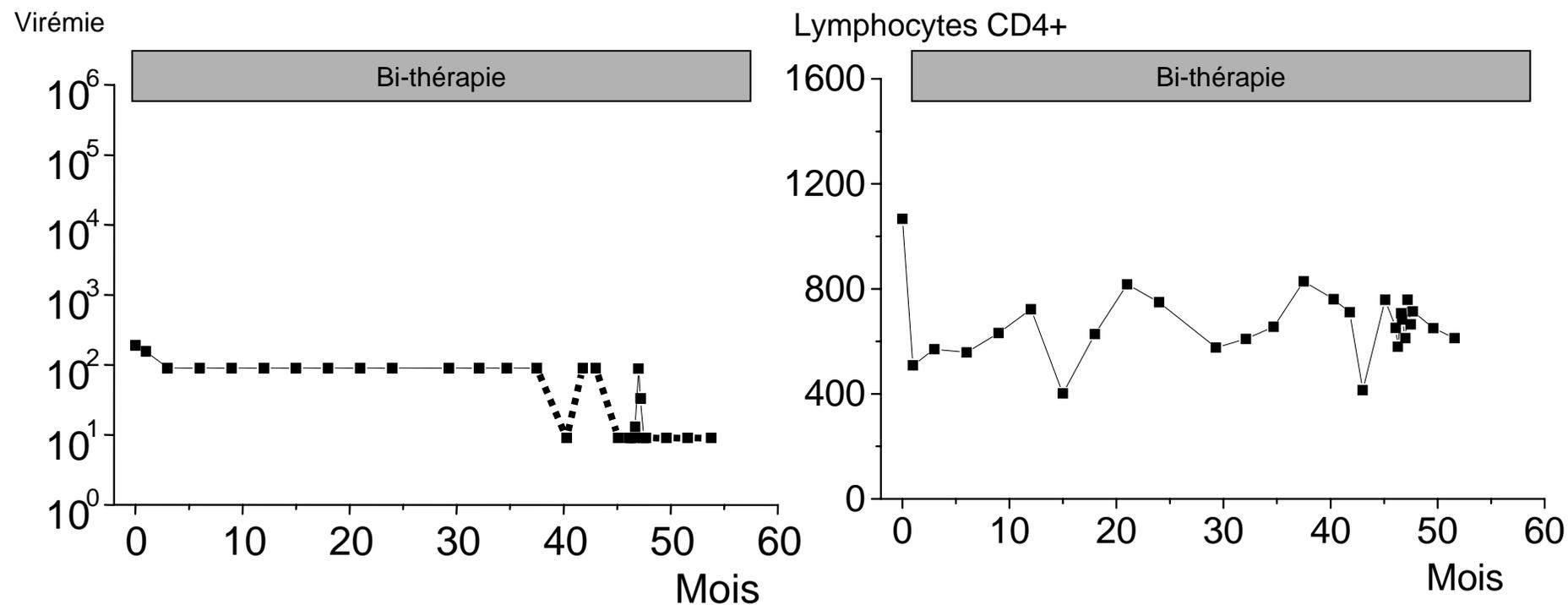
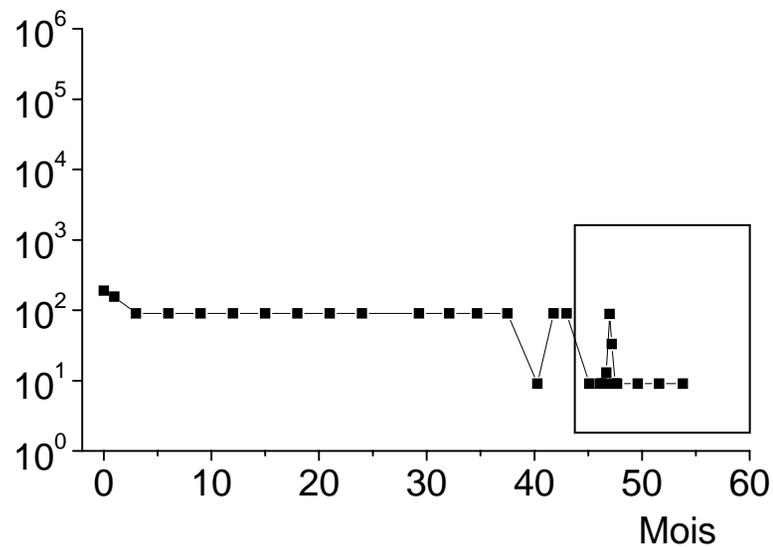
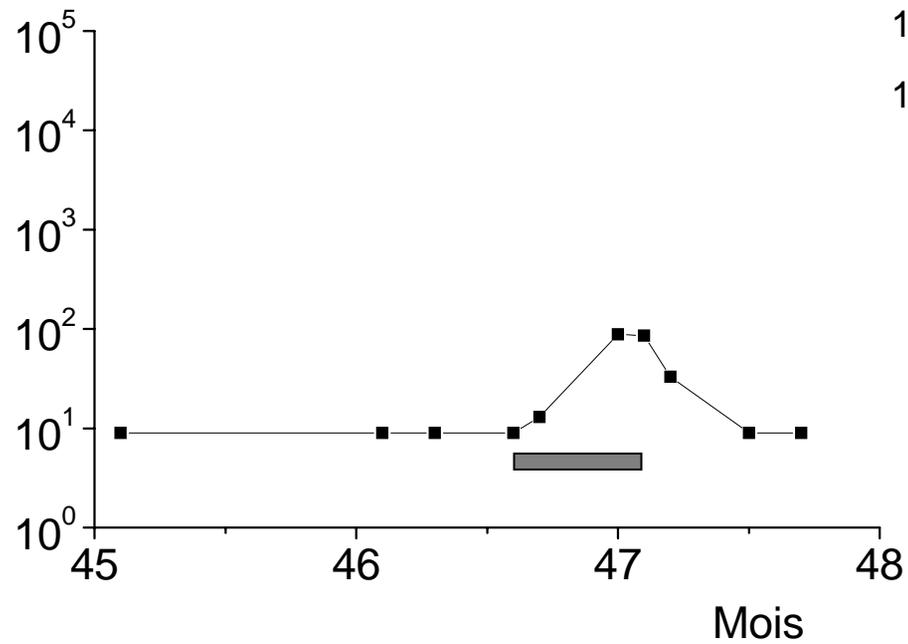


Figure 9. Patient PL. Suivi virologique et immunologique sous traitement à 5 ans.
Virémie ultrasensible, traits discontinus.

Virémie



Interruptions de traitement

Figure 10. Patient PL. Interruption de traitement.

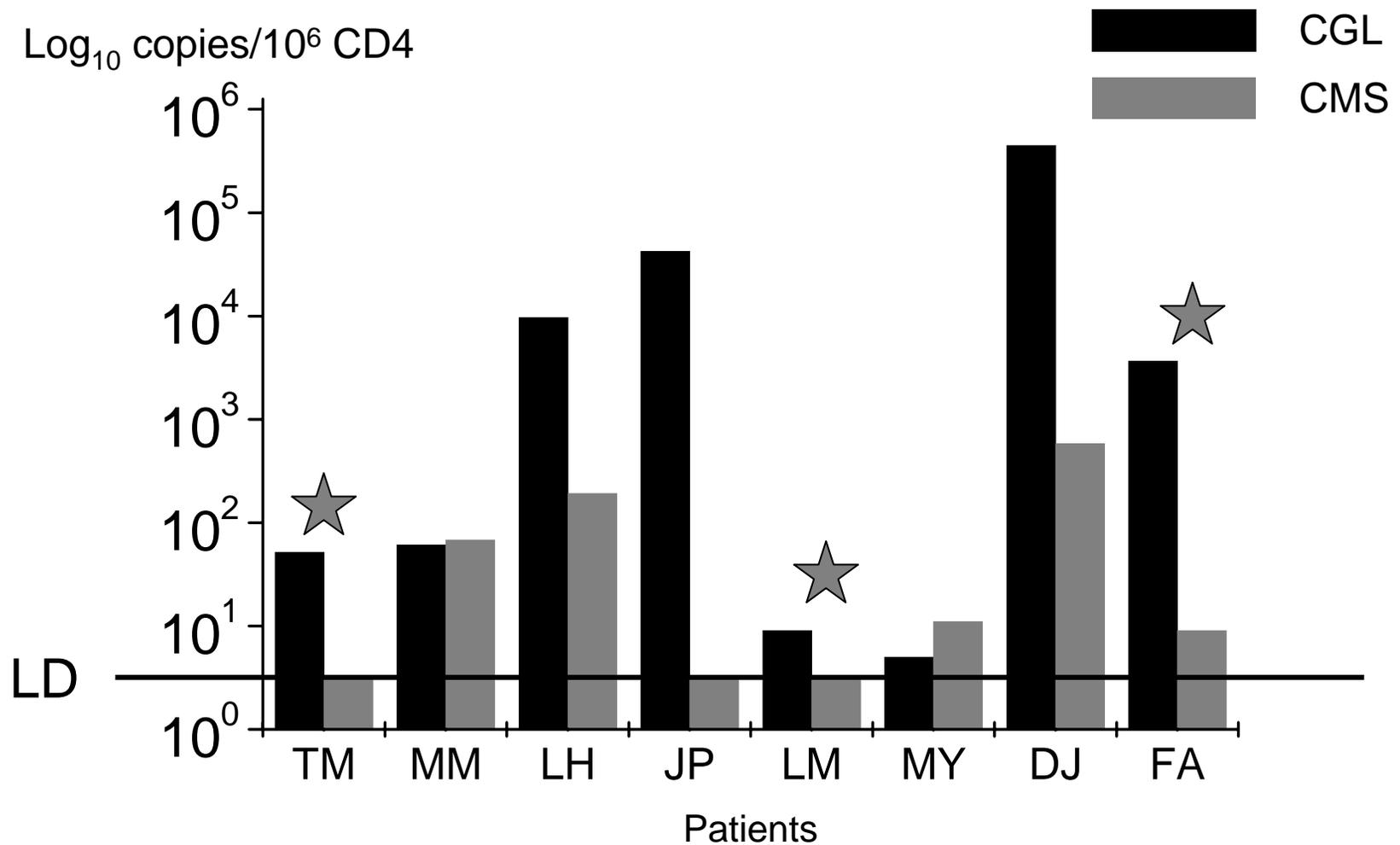


Figure 12. Quantification du VIH-1 RNA associé aux cellules ganglionnaires (CGL) et aux cellules mononuclées du sang (CMS) 1 an après le début du traitement anti-viral. Pour chaque patient, résultats exprimés pour les 2 compartiments cellulaires. LD, limite de détection de la méthode, 3 copies/ 10⁶ cellules. Patients sous bithérapie signalés par étoile.

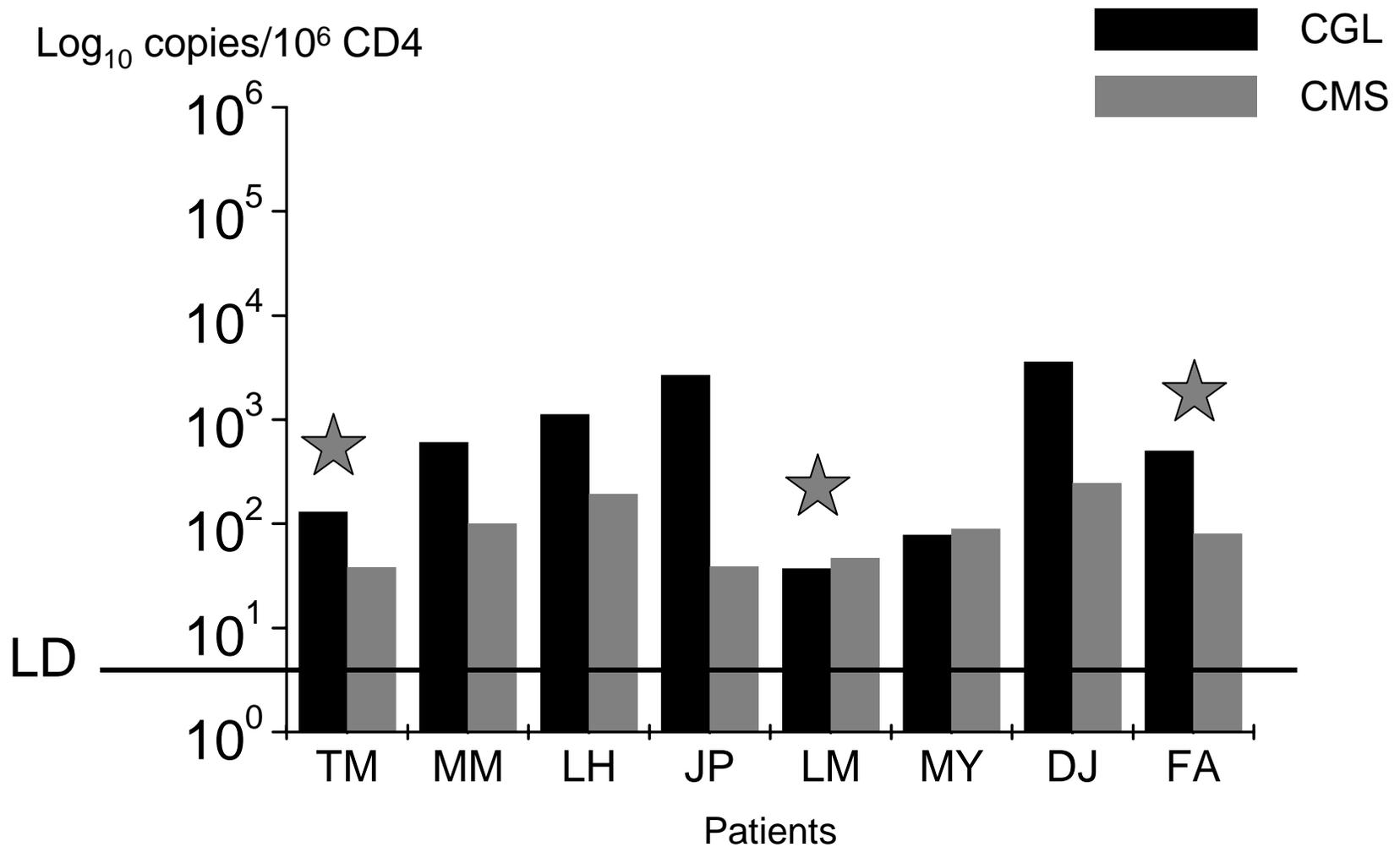


Figure 12. Quantification du VIH-1 DNA associé aux cellules ganglionnaires (CGL) et aux cellules mononuclées du sang (CMS) 1 an après le début du traitement anti-viral. Pour chaque patient, résultats exprimés pour les 2 compartiments cellulaires. LD, limite de détection de la méthode, 5 copies/ 10⁶ cellules. Patients sous bithérapie signalés par étoile.

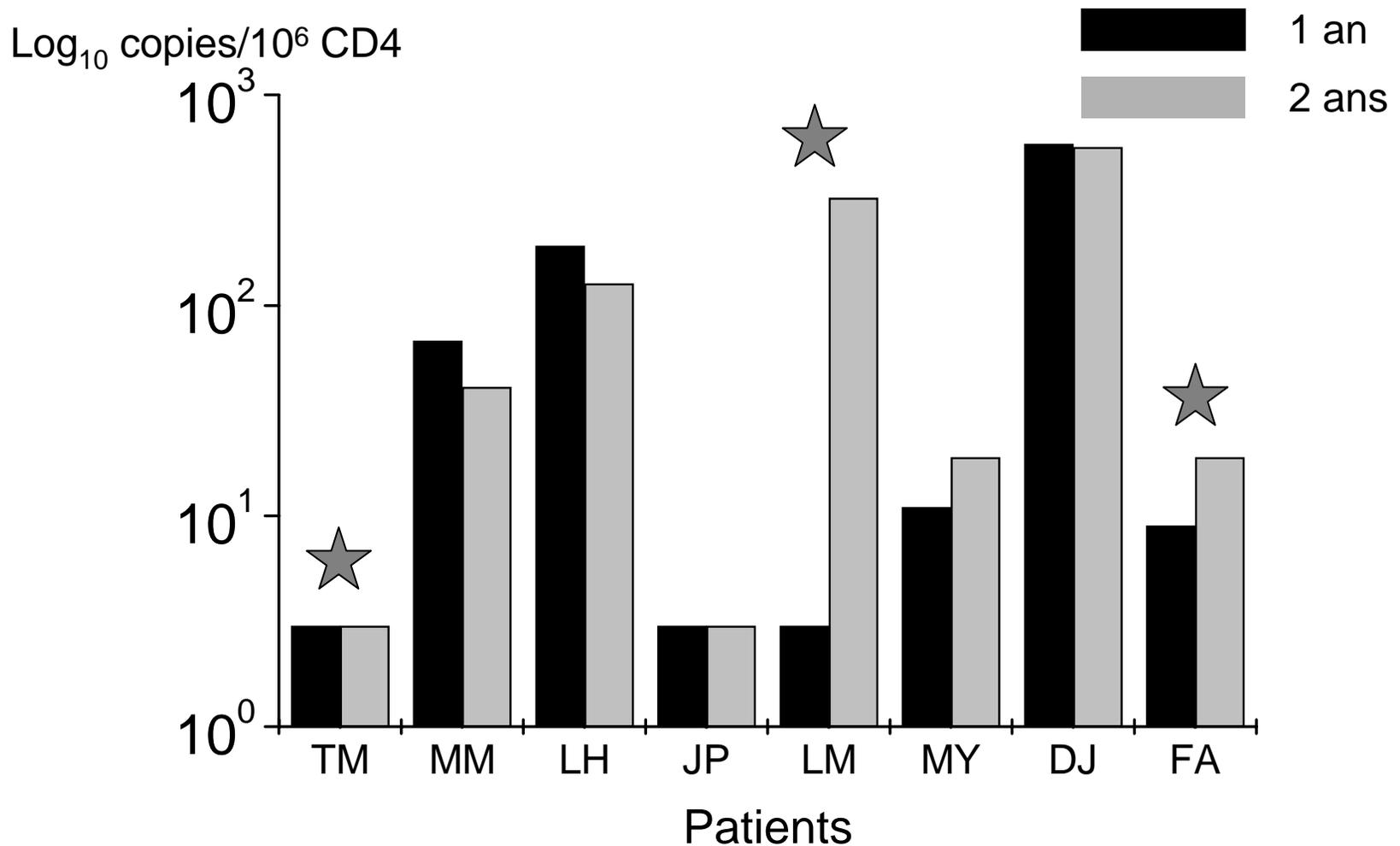


Figure 13. Quantification du VIH-1 RNA associé aux cellules mononuclées du sang (CMS) 1 an et 2 ans après le début du traitement anti-viral. LD, limite de détection de la méthode, 3 copies/10⁶ cellules. Patients sous bithérapie signalés par étoile.

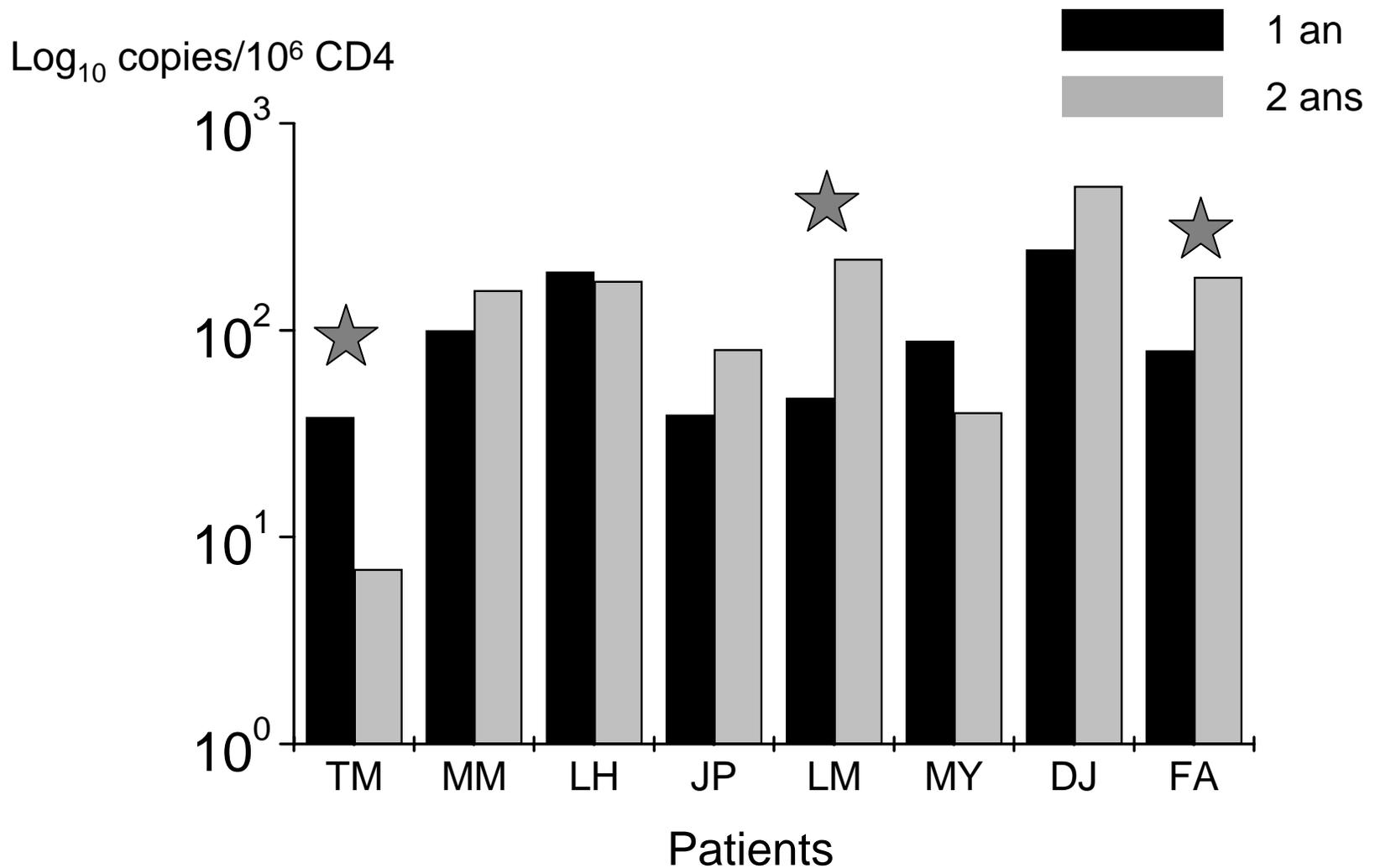


Figure 13. Quantification du VIH-1 DNA associé aux cellules mononuclées du sang (CMS) 1 an et 2 ans après le début du traitement anti-viral. LD, limite de détection de la méthode, 3 copies/10⁶ cellules. Patients sous bithérapie signalés par étoile.