

# 8

## Primo-infection par le VIH

On estime à 5 200 le nombre de nouveaux patients infectés par le VIH par an en France, mais seulement une minorité d'entre eux sont dépistés dès la primo-infection [1]. L'analyse des notifications obligatoires de l'infection par le VIH permet maintenant de mieux préciser le nombre d'infections récentes dépistées et leurs caractéristiques épidémiologiques : en 2004, 23 p. 100 des personnes dépistées étaient infectées depuis moins de 6 mois, dont la moitié contaminée par des rapports homosexuels (données InVS 2005).

### DIAGNOSTIC DE PRIMO-INFECTION

Le diagnostic doit être évoqué devant des signes cliniques compatibles avec un syndrome viral aigu et/ou en l'absence de symptômes, après toute situation à risque de transmission rétrovirale, en particulier en cas d'infection sexuellement transmissible (IST) récente.

Le diagnostic, à ce stade précoce d'infection, repose sur les tests ELISA « duo » dépistant dans le même temps les anticorps anti-VIH et l'antigène p24. En l'absence de test duo, si la sérologie est négative, la recherche d'une antigénémie p24 reste d'actualité, si la mesure de l'ARN VIH n'est pas rapidement réalisable.

#### **Définition des primo-infections à VIH**

- *Infection « aiguë »* : ELISA négatif ou faiblement positif, avec Western-blot négatif ou incomplet ( $\leq 1$  bande) et Ag p24 et/ou ARN VIH positif.
- *Infection « récente »* : ELISA positif avec Western-blot incomplet ( $\geq 2$  bandes, avec présence de l'anticorps anti-p24 associé à un anticorps anti-gp160 ou anti-gp120 ou anti-gp41) et ARN VIH positif.

### FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE PROGRESSION DES PATIENTS NON TRAITÉS AU STADE DE LA PRIMO-INFECTION

En France, la majorité des patients ne sont pas traités au moment du diagnostic de primo-infection par le VIH : ainsi, dans la cohorte ANRS PRIMO, seulement 22 p. 100 des

patients recevaient un traitement antirétroviral précoce en 2005. Dans une étude récente des patients non traités de cette cohorte, le risque estimé de progression immunologique (lymphocytes CD4 < 350/mm<sup>3</sup>) est élevé, puisqu'il atteint 25 p. 100 (IC 95 p. 100 : 18-32 p. 100) à un an et 34 p. 100 (IC 95 p. 100 : 25-42 p. 100) à 2 ans [2]. Les facteurs prédictifs de progression sont liés au statut immunovirologique au moment de la primo-infection : ainsi un niveau bas de CD4 et un niveau élevé d'ADN VIH sont-ils associés de façon indépendante à un risque élevé de progression. En effet, un taux de CD4 inférieur à 500/mm<sup>3</sup> est associé à un risque de progression de 77 p. 100 (IC 95 p. 100 : 62-93 p. 100) à 2 ans, comparé à seulement 5 p. 100 (IC 95 p. 100 : 0,0-12 p. 100) pour des CD4 supérieurs à 750/mm<sup>3</sup>. La valeur pronostique de l'ADN VIH sur la progression immunologique est également importante à considérer, d'autant que les CD4 sont bas [2, 3]. La mesure de ce paramètre devrait être prise en compte dans la décision thérapeutique ; elle est systématique dans la cohorte ANRS PRIMO.

## INTÉRÊT D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL PRÉCOCE

Les arguments en faveur d'un traitement précoce sont d'ordre clinique, virologique et de santé publique [4-6]. La primo-infection se caractérise par une phase de réplication virale intense, associée à une dissémination virale rapide et à des altérations précoces du système immunitaire [7]. L'objectif d'un traitement précoce est de limiter la dissémination virale, de traiter les symptômes de primo-infection et de prévenir la constitution rapide d'un déficit immunitaire sévère. Les essais thérapeutiques comportant une multithérapie antirétrovirale, bien que non comparatifs, montrent qu'une réponse virologique optimale peut effectivement être obtenue chez plus de 90 p. 100 des patients observants au traitement, parallèlement à la remontée des CD4 au-dessus de 500/mm<sup>3</sup> [8, 9]. L'efficacité du traitement sur la charge virale intracellulaire est, à ce stade, plus importante qu'au stade chronique [10].

D'autres arguments de santé publique plaident également en faveur d'une intervention thérapeutique précoce, en raison du risque très élevé de transmission sexuelle du VIH à cette phase [11].

## RISQUES ET LIMITES D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL PRÉCOCE

La toxicité possible du traitement reste un facteur limitant important de sa prescription, bien que les molécules récentes aient des profils de toxicité immédiate et à moyen/long termes plus favorables [12].

La prescription d'un traitement au moment de la découverte de l'infection, où l'individu est psychologiquement fragile, peut entraîner des difficultés d'adhésion, aggravées par les effets indésirables, avec le risque d'apparition de mutations de résistance aux antirétroviraux, limitant les options thérapeutiques ultérieures [6, 13].

Le bénéfice immunologique d'un traitement précoce, en termes de préservation des réponses immunes spécifiques anti-VIH, est controversé, en l'absence de données comparatives dans des études contrôlées [14-16].

Les tentatives de stimulation et/ou d'amplification des réponses CD4 et CD8 anti-VIH par différentes interventions immunologiques (vaccination, interruptions séquentielles, interféron) ne se traduisent pas par un meilleur contrôle de la charge virale après arrêt du traitement [17-21].

Le délai optimal pour initier un traitement reste discuté : une étude ouverte récente montrait un bénéfice persistant à plus long terme chez les patients ayant reçu un traitement transitoire, débuté au cours d'une primo-infection aiguë, comparé à ceux ayant débuté plus tardivement le traitement [22]. D'autres données ne montraient pas de différence sur le niveau de rebond viral après un arrêt de la thérapeutique en fonction du moment d'initiation de celle-ci [23].

## DURÉE DE TRAITEMENT ET MODALITÉS D'ARRÊT

La prescription d'un traitement prolongé dès la primo-infection apparaît incertaine : dans la cohorte PRIMO, 48 p. 100 des patients avaient interrompu leur traitement au moins un mois, 2 ans après l'initiation de celui-ci et 64 p. 100, 3 ans après [24]. De plus, la description de patients capables d'un contrôle viral prolongé après l'interruption thérapeutique avait suscité en 2000 des interrogations sur le bénéfice d'un traitement transitoire [25].

Des études récentes ont évalué l'évolution immunologique et virologique après l'arrêt d'un traitement précoce durant au moins 12 mois, précédé par différentes modalités d'arrêt [17-21, 26-27]. Il apparaît que peu de patients présentent un contrôle viral spontané et prolongé après l'arrêt, quelles qu'en soient ses modalités. Dans l'essai ANRS PRIMSTOP, le niveau de rebond viral était proche au cours des interruptions successives et n'était pas influencé par la réponse immune spécifique ; 23 p. 100 des patients présentaient, 6 mois après l'arrêt, une charge virale inférieure à 1 000/ml [19]. Dans l'essai contrôlé QUEST évaluant une vaccination par ALVAC ± Remune, le pourcentage de patients ayant une charge virale inférieure à 1 000 copies/ml 6 mois après l'arrêt ne différait pas entre les patients du groupe contrôle (22 p. 100) et les patients vaccinés (17 p. 100) [18]. Dans l'essai contrôlé ANRS PRIMOVAC évaluant une immunothérapie par l'interleukine 2 associée ou non à deux vaccins VIH (ALVAC et lipopeptides), l'évolution après l'arrêt thérapeutique ne différait pas significativement entre les patients, mais il existait une tendance en faveur d'un rôle bénéfique des réponses immunes dans le contrôle virologique [20].

Pour conclure, en dehors de rares cas rapportés de patients n'ayant pas de rebond viral à court terme après l'arrêt d'un traitement débuté pendant la primo-infection, les études récentes ne montrent pas de différence importante du niveau de charge virale entre des patients traités ayant interrompu leur traitement et des patients non traités issus de cohortes historiques, avec les limites de la comparabilité des patients traités ou non [23].

Il n'existe par ailleurs aucune étude permettant de proposer une durée fixe de traitement. Dans la cohorte PRIMO et dans l'essai PRIMOVAC, la durée de traitement n'influçait pas l'évolution virologique après l'arrêt.

L'essai randomisé international SPARTAC, qui a débuté en 2005, a pour objectif de comparer l'évolution immunologique à moyen terme entre des patients traités transitoirement 3 mois ou 12 mois, et celle de patients non traités, après un diagnostic d'infection aiguë ou récente. Il devrait permettre de répondre à la question du bénéfice d'un traitement, en termes d'évolution du taux de CD4 et de durée d'épargne thérapeutique, chez les patients traités ou non au cours d'une infection aiguë ou récente.

## PRISE EN CHARGE RECOMMANDÉE

### **Nécessité d'une prise en charge rapide des primo-infections**

La restriction récente des indications thérapeutiques au cours de la primo-infection aux patients les plus sévèrement atteints ne doit pas retarder le dépistage et la prise en charge de l'ensemble des personnes nouvellement contaminées par le VIH. Le dépistage du VIH

associé à celui des autres IST et des hépatites virales, et la réalisation d'un bilan VIH initial rapide demeurent une priorité à titre individuel et collectif afin de limiter le risque majoré de transmission du VIH au cours de cette phase où la virémie est élevée.

Un effort important doit être réalisé pour dépister le ou les partenaires récents, compte tenu du délai court de contamination. Le médecin doit insister sur les méthodes de prévention de la transmission du virus par voie sexuelle, du fait du risque élevé de transmission virale qui peut, en soi, faire discuter un traitement immédiat chez certains patients (IIC).

### **Indications du traitement antirétroviral**

Au cours de la primo-infection, le traitement est recommandé dans les deux situations suivantes :

- chez les patients présentant des symptômes sévères, en particulier neurologiques, et/ou durables et/ou en cas d'infection opportuniste (AII) ;
- chez les patients ayant un déficit immunitaire modéré à sévère au moment du diagnostic comme au cours de l'infection chronique. Les données incitent à traiter tous les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 350/mm<sup>3</sup> dès le diagnostic (AII) – dont l'évolution spontanée est rarement favorable – et à proposer une surveillance rapprochée des patients non traités lorsque le niveau de CD4 est inférieur à 500/mm<sup>3</sup> (BII).

Si un traitement est envisagé, l'information donnée aux patients doit être claire, complète et bien comprise, en particulier sur les bénéfices attendus du traitement, mais aussi sur les effets indésirables. Un effort particulier doit être porté sur l'éducation thérapeutique, comme pour un premier traitement en phase chronique, pour optimiser l'adhésion.

Dans les autres cas de primo-infection paucisymptomatique et en cas de primo-infection asymptomatique ou de découverte d'infection récente (remontant à moins de 6 mois), un traitement précoce n'est pas recommandé (BII).

Il est recommandé aux cliniciens de privilégier l'inclusion des patients dans les essais thérapeutiques s'ils existent et dans la cohorte ANRS PRIMO (Inserm U569, Le Kremlin-Bicêtre, tél. : 01 49 59 19 75).

### **Test génotypique de résistance aux antirétroviraux**

En France, la fréquence des virus résistants chez les sujets en primo-infection reste stable à 12,3 p. 100, avec une fréquence de virus résistants aux INTI de 6 p. 100, aux INNTI de 5,9 p. 100 et aux IP de 3,4 p. 100 [27]. La réalisation d'un test génotypique à la recherche de virus portant des mutations de résistance est recommandée dans le bilan initial, d'une part, dans le but d'adapter rapidement le traitement initial en cas de multirésistance et/ou d'échec virologique précoce, ou de prescrire un traitement différé adapté d'emblée (BII) et, d'autre part, dans un but épidémiologique (surveillance de la fréquence de transmission des souches résistantes et identification du sous-type). La réponse virologique est en effet retardée et moins fréquente lorsque les patients sont traités avec une multithérapie qui ne prend pas en compte les mutations de résistance existantes.

### **Suivi clinique et biologique**

En l'absence de décision de traitement, un suivi régulier des paramètres cliniques, immunitaires et virologiques doit être assuré tous les mois pendant les trois premiers mois chez les patients ayant un déficit immunitaire avec des CD4 inférieurs à 500/mm<sup>3</sup>, ou trois mois après le diagnostic chez les autres patients, puis tous les trois mois la première année, afin d'évaluer le risque de progression et d'estimer le niveau d'équilibre immunovirologique atteint entre 6 mois et un an après la contamination. Ensuite, le suivi et les indications de traitement seront identiques à ceux des patients en phase d'infection chronique.

## Modalités du traitement antirétroviral

Le traitement, s'il est indiqué, doit être instauré rapidement en expliquant au patient la nécessité d'une adhésion maximale. Il doit privilégier une trithérapie comportant un IP potentialisé par le ritonavir, pour des raisons de puissance, de rapidité d'effet dans une situation de réplication virale très active et d'épidémiologie virologique (BII). De plus, le risque d'acquisition de résistances aux antirétroviraux est plus faible avec les IP qu'avec un INN, si l'adhésion est imparfaite dans ce contexte de début rapide de traitement. Ultérieurement, une simplification thérapeutique avec un INN pourra être proposée si elle semble justifiée, pour améliorer l'adhésion et la tolérance. En 2006, une immunothérapie par l'IFN- $\alpha$  ou par l'IL-2 n'est pas recommandée.

## Durée du traitement antirétroviral et modalités d'arrêt

L'objectif est d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable entre 3 et 6 mois après le début du traitement, associée à une stabilité du taux de CD4 au-dessus de 500/mm<sup>3</sup> (CIII). Le traitement sera poursuivi ultérieurement pendant une période de 12 mois, suivie d'un arrêt de l'ensemble des antirétroviraux si les CD4 sont supérieurs à 500/mm<sup>3</sup>, soit une durée totale de traitement de 18 à 24 mois (en arrêtant l'INN 14 jours avant les IN, s'il est inclus dans le schéma thérapeutique) (CIII). La diminution des CD4 est importante après l'interruption thérapeutique. Le suivi ultérieur du patient sera adapté au nadir des CD4 au moment de la primo-infection, avec une indication de reprise du traitement selon les mêmes critères que dans l'infection chronique. Les interruptions thérapeutiques séquentielles, la vaccination thérapeutique et l'IL-2 n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et ne sont pas recommandées avant l'arrêt thérapeutique (AII).

### **Points forts**

- En 2004 en France, 23 p. 100 des personnes nouvellement dépistées étaient en phase de primo-infection récente, dont la moitié était contaminée par des rapports homosexuels.
- Le risque de progression des patients non traités est important lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm<sup>3</sup> au moment de la primo-infection et nécessite une surveillance rapprochée dès les premiers mois.

### **Le groupe d'experts recommande :**

- de dépister le VIH devant toute infection sexuellement transmissible et devant toute prise de risque, et de porter un effort particulier au dépistage des partenaires (CII) ;
- de réaliser un test génotypique de résistance pour tout diagnostic de primo-infection (BII) ;
- de prescrire rapidement un traitement antirétroviral comportant un IP/r aux patients ayant des symptômes sévères et durables et/ou en cas de déficit immunitaire avec des CD4 inférieurs à 350/mm<sup>3</sup> (AII). Il est proposé de traiter les patients pendant une durée de 18 à 24 mois, jusqu'à l'obtention d'une réponse immunologique stable avec des CD4 supérieurs à 500/mm<sup>3</sup> (BII). Le traitement sera repris ultérieurement en fonction du niveau de CD4 au cours du suivi comme dans l'infection chronique (AI) ;
- d'insister sur le risque élevé de transmission du VIH au moment de la primo-infection et sur les modalités de prévention (AIII) ;
- de continuer d'inclure les patients en primo-infection dans les essais et cohortes pour améliorer les connaissances thérapeutiques et épidémiologiques (AIII).

## BIBLIOGRAPHIE

1. LIÈVRE L, DEVEAU C, GERBE J et al. Estimating the number of patients diagnosed at the time of primary infection in France using a capture-recapture approach. Third IAS conference on HIV pathogenesis and treatment, Rio de Janeiro, 2005, abstract WePe4, 1C08.
2. GOJJARD C, BONAREK M, MEYER L et al. The CD4+ cell count and HIV DNA level are independent predictors of progression after primary HIV-1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 709-715.
3. ROUZIUX C, HUBERT JB, BURGARD 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. *J Infect Dis*, 2005, *192* : 46-55.
4. PHILLIPS AN, COZZI LEPRI A, LAMPE F et al. When should antiretroviral therapy be started for HIV infection ? Interpreting the evidence from observational studies. *AIDS*, 2003, *17* : 1863-1869.
5. SMITH DE, WALKER BD, COOPER DA et al. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence ? *AIDS*, 2004, *18* : 709-718.
6. BLANKSON JN. Primary HIV-1 infection : to treat or not to treat ? *AIDS Read*, 2005, *15* : 245-251.
7. SHACKER T, LITTLE S, CONNICK E et al. Rapid accumulation of human immunodeficiency virus (HIV) in lymphatic tissue reservoir during acute and early HIV infection : implications for timing of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2000, *181* : 354-357.
8. HOEN B, DUMON B, HARZIC M et al. Highly active antiretroviral therapy initiated early in the course of symptomatic primary HIV-1 infection : results of the ANRS 053 trial. *J Infect Dis*, 1999, *180* : 1342-1346.
9. BERREY MM, SCHAKER T, COLLIER AC et al. Treatment of primary human immunodeficiency virus type 1 infection with potent antiretroviral therapy reduces frequency to rapid progression to AIDS. *J Infect Dis*, 2001, *183* : 1466-1575.
10. NGO GIANG HUANG N, DEVEAU C, DA SILVA I 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* : 665-673.
11. PAO D, FISHER M, HUE G et al. Transmission of HIV-1 during primary infection : relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. *AIDS*, 2005, *19* : 85-90.
12. GOJJARD C, BOUFASSA F, DEVEAU C et al. Incidence of clinical lipodystrophie in HIV-1 infected patients treated during primary infection. *AIDS*, 2001, *15* : 282-284.
13. KASSUTO S, ROSENBERG ES. Treatment of acute HIV infection. Uncertainties about best practices. *AIDS Read*, 2005, *15* : 249-251.
14. OXENIUS A, PRICE DA, EASTERBROOK PJ et al. Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8+ and CD4+ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, *97* : 3382-3387.
15. LACABARATZ-PORRET C, URRUTIA A, DOISNE JM et al. Impact of antiretroviral therapy and changes in virus load on human immunodeficiency virus (HIV)-specific T cell responses in primary HIV infection. *J Infect Dis*, 2003, *187* : 748-757.
16. PANTALEO G, KOUPI RA. Correlates of immune protection in HIV-1 infection : what we know, what we don't know and what we should know ? *Nat Med*, 2004, *10* : 806-810.
17. KAUFMANN D, LICHTERFELD M, ALTFELD M et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *PLoS Med*, 2004, *1* (e36) : 137-148.
18. KINLOCH-DE-LOES S, HOEN B, SMITH DE et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. *J Infect Dis*, 2005, *192* : 607-617.
19. HOEN B, FOURNIER I, LACABARATZ C et al. Structured treatment interruptions in primary HIV infection : the ANRS 100 PRIMSTOP trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *40* : 307-316.
20. GOJJARD C, MARCELLIN F, CHAVEZ H et al. HIV immune and virological responses following the administration of IL-2 either alone or combined to ALVAC-HIV 1433 and HIV lipopeptides (LIPO-6T) in patients treated early with HAART during primary infection : the ANRS 095 randomized study. 11<sup>th</sup> CROI, San Francisco, 2004, abstract 295.
21. COOPER D, WORKMAN C, PULS R et al. Randomized, placebo-controlled, phase 1/2a evaluation of the safety, biological activity and antiretroviral properties of an avipox virus vaccine expressing HIV gag-pol and interferon- in HIV-1 infected subjects. 11<sup>th</sup> CROI, San Francisco, 2004, abstract LB169.
22. STREECK H, JESSEN H, ALTER G et al. Clinical and immunological effect of HAART during acute HIV infection. 13<sup>th</sup> CROI, Denver, 2006, abstract 398.

23. DESQUILBET L, GOUJARD C, ROUZIOUX C et al. Does transient HAART during primary HIV-1 infection lower the virological set-point ? *AIDS*, 2004, *18* : 2361-2369.
24. SCHIFFER V, DEVEAU C, MEYER L et al. Recent changes in the management of primary HIV-1 infection : results from the French PRIMO cohort. *HIV Med*, 2004, *5* : 326-333.
25. ROSENBERG E, ATFELD M, POON SH et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*, 2000, *407* : 523-526.
26. LAFEUILLE A, POGGI C, HITTINGER G et al. Predictors of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA control after discontinuation of highly active antiretroviral therapy initiated at acute infection combined with structured treatment interruptions and immune-based therapies. *J Infect Dis*, 2003, *188* : 1426-1432.
27. CHAIX ML, DESCAMPS D, HARZIC M et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS*, 2003, *17* : 2635-2643.
28. CHAIX ML, DESQUILBET L, COTTALORDA J et al. Sub-optimal response to HAART in patients treated at time of primary HIV-1 infection and infected with HIV resistant strains. *Antiviral Therapy*, 2005, *10* : S1-S127.