

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Infection VIH-2 ;
Diversité des VIH-1
(septembre 2016)

Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Commission « *Infection VIH-2 ; Diversité des VIH-1* »

Sous la direction du Pr Sophie MATHERON, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris

François BARIN	CHU Tours
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Marie-Laure CHAIX	CHU Saint Louis, Paris
Florence DAMOND	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act-Up, Paris
Jean-Christophe PLANTIER	CHU Rouen
François SIMON	CHU Saint-Louis, Paris

Personne auditionnée

Charlotte CHARPENTIER	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
-----------------------	----------------------------------

Infection VIH-2 ; Diversité des VIH-1

Introduction

Les virus de l'immunodéficience présentent une grande diversité génétique. Ils sont classés en 2 types : VIH-1 et VIH-2, subdivisés en groupes correspondant aux différents passages inter-espèces, les groupes pouvant être subdivisés en sous-types, avec de très nombreuses formes recombinantes entre sous-types, voire entre groupes.

Il existe quatre groupes de VIH-1 :

- le groupe M (Major)
- le groupe O (Outlier)
- le groupe N (non-M, non-O)
- le groupe P, dernier identifié, en 2009 [1]

Ces différents groupes correspondent probablement à des passages inter espèces de virus simiens (SIV) de chimpanzés pour les groupes M et N et de gorilles pour les groupes O et P.

Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie : à ce jour, 9 sous-types ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et plus de 70 formes recombinantes entre ces sous-types (CRF pour Circulating Recombinant Form) ou entre formes recombinantes elles-mêmes ont été identifiées. Le sous-type B est retrouvé dès l'origine de l'épidémie aux États-Unis et en Europe. Les autres sous-types sont regroupés pour la pratique sous la dénomination de VIH-1 non-B et sont à l'origine de plus de 90% de la pandémie, notamment sur le continent africain ; ils sont de plus en plus fréquemment responsables de nouvelles infections en Europe, particulièrement les formes recombinantes [2].

La diversité des VIH peut poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Cela concerne en particulier :

- **les infections VIH-2** du fait des différences de pathogénicité avec VIH-1, de la résistance naturelle du VIH-2 aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), de sa moindre sensibilité à d'autres antirétroviraux, et de la non-détection de la charge virale VIH-2 en dehors de l'utilisation de techniques spécifiques de quantification du génome VIH-2 ;
- **les infections VIH-1 non M (VIH-O, VIH-N, VIH-P)**: une infection par VIH-O ou par des variants plus rares doit être suspectée en cas de profil de western blot VIH-1 atypique, d'absence d'amplification lors du génotypage de résistance, de charge virale plasmatique VIH-1 et VIH-2 indétectables en l'absence de traitement, ou de dissociation immuno-virologique. L'origine géographique du patient ou le lieu de contamination (Afrique centrale) peuvent orienter vers ce diagnostic, qui reste du ressort de laboratoires de virologie spécialisés [3] ;

Plusieurs systèmes de surveillance permettent d'estimer la prévalence en France des différents virus VIH-1 et VIH-2 :

- la notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH, couplée à une surveillance virologique visant à identifier la part des infections récentes (< 6 mois) et la diversité des virus impliqués ;
- le réseau de surveillance des VIH-O (RES-O) du Centre national de référence du VIH ;
- les données issues d'études de cohorte nationales (cohortes ANRS Primo, VIH-2, FHDH).

Infection VIH-2

Épidémiologie

L'infection VIH-2 concerne majoritairement des patients originaires d'Afrique de l'Ouest, en particulier du Sénégal, de Côte-d'Ivoire, du Mali, de Guinée-Bissau, du Burkina-Faso, mais aussi d'Angola et du Mozambique. En Europe, le Portugal et la France comptent le plus grand nombre de cas en raison de leurs liens historiques avec les pays à forte prévalence. Des cas sporadiques sont rapportés par la plupart des pays occidentaux et également en Inde.

Neuf groupes VIH-2 ont été répertoriés à ce jour (de A à I), A et B représentant les deux groupes majoritaires (4).

Parmi les nouveaux diagnostics d'infection VIH notifiés en France la proportion d'infection VIH-2 était de 1% (IC 95% : 0,6-1,4) en 2012 et inférieure à 0,1% pour les co-infections VIH-1/VIH-2, résultant dans la très grande majorité des cas d'une transmission hétérosexuelle et d'un lien épidémiologique avec l'Afrique de l'Ouest [5].

La cohorte multicentrique française ANRS CO5 VIH-2 regroupe depuis 1994 la majorité des patients adultes suivis en France, avec 1091 patients inclus fin 2015. Il est recommandé aux cliniciens de privilégier l'inclusion des PVVIH-2 dans cette cohorte (contact tél. : 01 40 25 78 84 - Paris, Île-de-France - ou 05 57 57 45 75).

Diagnostic et suivi virologiques

Diagnostic : Il est recommandé de s'assurer que la différenciation entre VIH-1 et VIH-2 est correctement effectuée au moment du diagnostic de séropositivité VIH. Cela est indispensable afin d'utiliser les tests de suivi virologique appropriés et spécifiques, et de choisir un traitement adapté.

Charge virale :

La signification de la valeur de la charge virale VIH-2 est bien différente de celle du VIH-1 : en effet, elle est bien moins souvent détectable et moins élevée. Ainsi chez les patients naïfs d'antirétroviraux de la cohorte ANRS VIH-2, elle n'était détectable à l'inclusion (au seuil de 100 copies/mL) que dans 29% des cas, et sa valeur médiane était de l'ordre de $2,9 \log_{10}$ copies/mL, soit 1 000 copies/mL; la fréquence de sa détectabilité augmente avec la sévérité du déficit immunitaire (16% en cas de nombre de CD4 > 500/mm³, 29% entre 350 et 500, et 51% si < à 350) et le stade évolutif de l'infection (8% au stade A des CDC *versus* 55% au stade C). Une étude transversale de la cohorte Ouest Africaine leDEA menée chez 131 patients rapporte que 46,5% avaient une charge virale inférieure à 10 copies/mL, 35,8% entre 10 et 100 copies/mL, avec une corrélation inverse entre charge virale plasmatique et nombre de CD4 (6).

La quantification de l'ARN-VIH-2 plasmatique est réalisable par une technique de RT-PCR en temps réel désormais commercialisée (Biocentric) et utilisée par les laboratoires spécialisés avec un seuil de 40 à 50) copies/mL (7).

En termes de suivi virologique, les recommandations sont les suivantes :

- chez les patients asymptomatiques non traités (Cf. paragraphe « Indications du traitement »), mesure de la charge virale plasmatique au début de la prise en charge puis au moins tous les 6 mois
- chez les patients traités, mesure 1, 3 et 6 mois après l'initiation ou le changement d'un traitement antirétroviral, puis tous les 3 mois si le nombre de CD4 est inférieur à 200/mm³, tous les 6 mois s'il est supérieur à 500, et tous les 3 à 6 mois en fonction de l'observance et des comorbidités s'il est compris entre 200 et 500 ;
- en début et en cours de grossesse ;
- en cas de progression clinique.

Il est recommandé de contrôler la valeur d'une charge virale nouvellement détectable sur un deuxième prélèvement à 1 mois d'intervalle.

Histoire naturelle

En l'absence de traitement antirétroviral, le potentiel évolutif de l'infection VIH-2 est plus lent que celui de VIH-1, avec une réplication virale moins importante.

La proportion d'asymptomatiques à long terme (LTNP, Long Term Non Progressors) est de 6% dans la cohorte française ANRS-VIH-2, *versus* moins de 1% pour VIH-1 ; celle des patients HIV Controllers (90% des mesures de charge virale inférieures à 500 copies/mL) est de 9% [8]. Une étude comparant des patients infectés par VIH-1 de la cohorte ANRS-CO3 Aquitaine et les patients de la cohorte ANRS VIH-2, appariés sur le sexe, l'âge et le groupe de transmission, montre que la diminution du nombre de CD4 chez les patients non traités est beaucoup plus faible pour VIH-2 (- 49 *versus* - 9 cellules/mm³ par an en moyenne) [9].

L'infection VIH-2 est donc considérée comme une infection plus lentement évolutive que l'infection VIH-1. Cependant, toutes les manifestations cliniques observées au cours de l'infection par VIH-1 ont été rapportées : primo-infection, infections opportunistes et néoplasies. Les marqueurs prédictifs de progression clinique et de décès sont les signes cliniques B et C des CDC, un nombre de lymphocytes CD4 < 500/mm³, le pic de charge virale plasmatique lorsqu'elle est détectée, et l'âge à l'inclusion (>

40 ans) [10, 11].

Le risque de transmission du VIH-2 est plus faible que celui du VIH-1, que ce soit par voie sexuelle ou de la mère à l'enfant (TME) [12]. Néanmoins il n'est pas nul, et les recommandations validées pour la prévention de la transmission sexuelle de VIH-1 s'appliquent à VIH-2 ; la prévention de la TME est systématique et les recommandations sont précisées dans le chapitre « Désir d'enfant et grossesse ».

Sensibilité et résistance naturelles du VIH-2 aux antirétroviraux

Les choix thérapeutiques sont plus limités pour VIH-2 que pour VIH-1.

- Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : la sensibilité est identique pour les deux virus;
- INNTI (y compris éfavirine et rilpivirine) : *la résistance naturelle de VIH-2 à cette classe d'ARV fait qu'ils ne doivent pas être utilisés pour son traitement;*
- Inhibiteurs de protéase (IP) : *les études de sensibilité phénotypique ont montré une moindre sensibilité du VIH-2 in vitro à l'atazanavir, l'amprénavir et au tipranavir. La sensibilité naturelle au saquinavir, au lopinavir et au darunavir est similaire à celle de VIH-1 et ce sont donc ces IP qui doivent être privilégiés dans les choix thérapeutiques [13,14] ;*
- Inhibiteurs d'intégrase (INI) : VIH-2 est naturellement sensible aux inhibiteurs d'intégrase, raltégravir, elvitégravir et dolutégravir ; la sensibilité phénotypique des isolats cliniques est similaire à celle de VIH-1 [15] ;
- antagonistes de CCR5 : Les déterminants génotypiques du tropisme du VIH-2 ont été récemment identifiés au niveau de la boucle V3 et associés au tropisme phénotypique, autorisant la prédiction du tropisme CCR5 et/ou CXCR4 d'un isolat [16]. Le maraviroc est efficace *in vitro* sur les isolats CCR5, avec des CI50% similaires à celles rapportées pour VIH-1 [17]. La fréquence des souches CCR5/CXCR4 chez les patients de la cohorte ANRS-VIH-2 est similaire à ce qui a été décrit pour VIH-1 (18).
- inhibiteurs de fusion : *VIH-2 est naturellement résistant à l'enfuvirtide.*

La prévalence de la résistance primaire aux molécules habituellement actives est comprise entre 3,3 et 5,6% d'après les études menées en France, au Portugal, et en Côte-d'Ivoire [19,20,21]. Ces chiffres montrent la nécessité de la surveillance de la prévalence de la résistance primaire, et font recommander la détermination systématique du génotype (reverse-transcriptase, protéase, intégrase) pour le choix d'un traitement de première ligne. Néanmoins, la charge virale plasmatique est souvent indétectable, et son niveau habituellement bas lorsqu'elle est supérieure au seuil de détection limite la faisabilité de l'amplification nécessaire au génotypage.

Traitement antiviral

Traitement de première ligne

Réponse au traitement

Les données disponibles chez les patients recevant une 1^{ère} ligne de trithérapie (3 INTI ou 2 INTI + 1 IP) montrent que si la réponse virologique est bonne (charge virale indétectable à M3) et durable, la réponse immunologique est moindre que celle observée chez les patients traités pour une infection VIH-1. La réponse immunologique au traitement incluant les IP les plus récents semble être meilleure : l'analyse rétrospective de la réponse à une combinaison incluant LPV/r chez les patients naïfs de la cohorte ANRS CO5 VIH-2 a permis d'observer une augmentation du nombre de CD4/mm³ > 50 cellules et une charge virale indétectable à M6 dans 59% des cas, prolongée jusqu'à S96 [22]. Une autre étude rétrospective conduite par le réseau européen ACHLeVe2, mis en place en 2005 comparant l'efficacité des combinaisons 3 INTI et 2 INTI + 1 IP a montré une meilleure réponse immuno-virologique des combinaisons incluant 1 IP, ce quel que soit le nombre de lymphocytes CD4 initial [23]. Les combinaisons 3 INTI ne sont donc plus recommandées en France.

Indications

Chez les personnes symptomatiques (stade B ou C de la classification du CDC), **le traitement est toujours indiqué.**

Chez les personnes asymptomatiques, le traitement doit être discuté devant :

- une charge virale détectable,
- ou un nombre de CD4 < 500/mm³,
- ou une pente de CD4 avec une diminution de plus de 30 cellules/an,
- ou un âge supérieur à 40 ans
- ou l'existence de comorbidité(s).

L'indication doit prendre en compte d'une part les bénéfices attendus en termes de réduction de morbi-mortalité liée à l'infection, d'autre part les contraintes et complications associées au traitement, et enfin, par rapport à VIH-1, la moindre transmissibilité, la moindre réponse immunologique attendue, la signification différente des valeurs de charge virale plasmatique, et le nombre plus limité d'options thérapeutiques en cas d'échec.

Le traitement peut être différé, en raison du potentiel évolutif plus faible de VIH-2, chez des patients asymptomatiques de moins de 40 ans, sans comorbidité, ayant plus de 500 lymphocytes CD4/mm³ et des critères de « LTNP » ou un nombre de CD4 stable (diminution de moins de 30 CD4/an) et une charge virale indétectable.

- **Lorsque le diagnostic d'infection à VIH-2 est fait au moment de la primo-infection**, situation extrêmement rare au cours de laquelle les valeurs de charge virale plasmatiques peuvent être de l'ordre du million de copies/mL, le traitement devrait être, par analogie avec VIH-1, débuté aussi tôt que possible dans l'objectif de limiter le réservoir.
- **Chez les sujets très immunodéprimés** (lymphopénie CD4 < 200/mm³), il convient d'adopter la même démarche que dans VIH-1 quant à l'initiation du traitement antirétroviral à savoir faire précéder d'un bilan de dépistage d'infection(s) opportuniste(s) latente(s), pour limiter le risque d'IRIS.

La prescription de cotrimoxazole est recommandée en cas de lymphopénie CD4 < 200/mm³, pour la prévention de pneumocystose +/- toxoplasmose.

Choix du traitement initial

L'enjeu du choix du traitement initial est l'observance, compte tenu du nombre limité de molécules actives sur VIH-2 et de combinaisons alternatives, et du risque d'émergence de résistance de classe (Cf. paragraphe « Echec thérapeutique »).

Le traitement doit associer 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou lamivudine/abacavir chez les patients non porteurs de l'allèle HLA B5701) et 1 IP/r (darunavir/ritonavir) ou 1 INI (raltégravir ou dolutégravir). La discussion du choix du lopinavir/ritonavir comme IP de 1ère ligne peut se discuter au cas par cas en fonction de l'observance potentielle, du fait du nombre limité de molécules actives sur VIH-2 pour préserver au mieux l'efficacité de cette classe (Cf. paragraphe « Echec thérapeutique »). Une analyse de l'efficacité de darunavir/r et de celle de lopinavir/r est en cours dans la cadre de la cohorte ANRS CO5.

Un essai pilote multicentrique français (ANRS 159 VIH-2) a évalué chez 30 patients un traitement de première ligne par raltégravir-ténofovir/FTC : bien que non comparatif, il a montré que cette combinaison était bien tolérée, virologiquement efficace et entraînait un gain de 87 CD4 à S48.

Un essai multinational ANRS évaluant le raltégravir à un IP boosté en association à 2 INTI chez des patients naïfs d'ARV est en cours en Afrique de l'Ouest.

Echec thérapeutique

Résistance sous traitement

En raison du peu de données disponibles, il n'existe pas, comme pour VIH-1, d'algorithme d'interprétation des mutations de résistance, mais une liste de mutations associées à la résistance a été élaborée dans le cadre d'un consortium Européen [24].

- INTI : La plupart des substitutions en acides aminés associées à la résistance aux INTI des VIH-1 sont aussi impliquées dans la résistance du VIH-2. Cependant, cette résistance emprunte des voies différentes de celles du VIH-1. En effet, la sélection de la mutation Q151M associée à une résistance croisée à tous les INTI, rare dans l'infection VIH-1, a été observée avec une fréquence élevée (25). Associée à la mutation au codon 111 (V111I), cette mutation entraîne un haut niveau de résistance à tous les INTI. La mutation K65R est également présente en plus grande proportion à l'échec que dans l'infection VIH-1, laissant alors l'AZT comme seul INTI actif. En revanche, les mutations associées aux analogues de thymidine (TAMs) comme la mutation au codon 215 (S215A/C/F/L/P/Y), très fréquemment sélectionnée au cours de l'infection VIH-1, est moins souvent retrouvée au cours de l'infection VIH-2. Les mutations de type TAMs aux codons 67 et 70 sont rarement retrouvées.
- IP : Des études de sélection *in vitro* ont montré que le polymorphisme naturel du gène de la protéase pouvait accélérer le développement de la résistance aux différents IP avec la sélection des mutations I54M, I82L, I84V, L90M. *In vivo*, la sélection de la mutation V47A est très fréquente à l'échec d'une combinaison incluant le lopinavir. Les mutations V47A, I54M et I82F entraînent un

niveau de résistance phénotypique élevé au LPV, ainsi qu'au DRV pour la mutation I54M. Ainsi, du fait du nombre limité d'IP actifs sur VIH-2, l'impact du phénomène de résistance croisée est beaucoup plus important que dans le cadre du VIH-1. En effet, la présence d'une seule mutation I54M, I84V ou L90M impacte la sensibilité phénotypique des trois IP les plus actifs contre le VIH-2.

- INI : Des études phénotypiques *in vitro* ont montré que la résistance au raltégravir semblait emprunter la même voie que celle identifiée chez VIH-1. Les mutations N155H et G140S/Q148R entraînent une résistance comme chez VIH-1. Inversement, la mutation Y143C n'induit pas de résistance majeure aux INI, sauf quand les mutations secondaires E92Q ou T97A sont présentes.

En cas d'échec thérapeutique, clinique, virologique ou immunologique, le choix des molécules de relais est plus limité que pour VIH-1 et doit reposer sur l'interprétation des résultats des tests de résistance génotypique, au mieux par une équipe spécialisée dans l'infection VIH-2 :

- le choix des INTI dépendra de la sélection ou non des mutations Q151M et/ou K65R lors de l'échec. L'AZT peut être actif en présence de la mutation K65R. Le ténofovir est le seul INTI dont la CI50 n'est que faiblement augmentée quand la mutation Q151M est détectée, isolée ou même associée à la mutation M184V, mais l'activité de tous les INTI est compromise en présence des mutations Q151M et V111I (26). La question du maintien de FTC/3TC en présence de la mutation M184V se pose de la même façon que pour VIH-1 ;
- en ce qui concerne l'IP/r de relais il n'existe que très peu de données disponibles. Le darunavir et le saquinavir peuvent être actifs après une première ligne incluant le lopinavir, en particulier en présence de la mutation V47A ;
- le raltégravir est une alternative en relais des combinaisons incluant des IP ; plusieurs publications de cas isolés ont rapporté une réponse immuno-virologique spectaculaire avec une association de raltégravir +1 IP/r + 2 INTI [27,28]. Cependant, la faible barrière génétique à la résistance du raltégravir nécessite de s'assurer par un test de résistance génotypique, et son interprétation par une équipe spécialisée, de l'activité des INTI associés pour pouvoir l'utiliser en traitement de relais.

Le dolutégravir peut aussi être une option : les données recueillies lors de sa mise à disposition en ATU chez 13 patients après un échec d'une combinaison incluant le raltégravir, dont 11 porteurs d'un virus avec mutations de résistance aux INI documentée (aux codons 143, 148 et 155) montrent que la charge virale était devenue indétectable à 3 et 6 mois du traitement de sauvetage chez respectivement 6 et 4 patients. De manière intéressante, les 4 patients avec une charge virale indétectable à 6 mois étaient tous porteurs d'un virus de profil Y143 (29).

- L'antagoniste de CCR5 peut être considéré dans la combinaison de relais si le test de tropisme détermine que la souche VIH-2 est R5.
- Le foscarnet peut représenter une option thérapeutique de sauvetage : quelques cas de traitement de sauvetage utilisant une association INI + IP/r + 2INTI avec foscarnet IV et maraviroc en situation de multi-échec ont été publiés [30].

Seuls des essais cliniques permettront d'évaluer la meilleure stratégie thérapeutique pour la prise en charge de cette infection, et la participation aux études de cohorte et aux réseaux qui les mettront en place est fortement encouragée.

Doubles séropositivités VIH-1/VIH-2

Epidémiologie

Les doubles séropositivités VIH-1/VIH-2 correspondent soit à d'authentiques doubles infections, soit à des réactions sérologiques croisées. Ces doubles infections s'observent principalement dans les pays d'Afrique de l'Ouest où VIH-2 circulait avant que l'épidémie par VIH-1 ne s'installe. La séroprévalence de ces doubles séropositivités parmi les nouveaux diagnostics d'infection VIH notifiés en France de 2003 à 2012 était de 0,1% [5].

Diagnostic virologique

La différenciation entre infection VIH-1 et VIH-2 est effectuée par des tests sérologiques utilisant des peptides synthétiques spécifiques de types. Les doubles infections ne peuvent être affirmées qu'après la mise en évidence des génomes des deux types VIH par biologie moléculaire (ARN ou ADN en cas de charge virale plasmatique indétectable) dans des laboratoires spécialisés.

Histoire naturelle, traitement et suivi virologique

La progression de la double infection a été décrite comme moins rapide que celle de l'infection par

VIH-1 seul, possiblement liée une moindre diversité initiale de VIH-1 [31].

La prise en charge des authentiques doubles infections doit prendre en compte les particularités de l'infection par VIH-2 et impose :

- un suivi des charges virales tant VIH-1 que VIH-2 (à préciser sur les demandes d'examen) ;
- le respect des indications respectives d'initiation du traitement antirétroviral ;
- le choix de molécules actives sur les deux virus.

L'objectif est d'obtenir et de vérifier l'indétectabilité de l'ARN plasmatique des deux virus. En l'absence de ces précautions, l'évolution de l'infection par VIH-2 risque d'être méconnue et de ne pas être contrôlée en cas de traitements non optimaux pour ce virus, source possible de sélection de mutations de résistance, particulièrement préoccupantes en raison du nombre limité d'options thérapeutiques [32, 33].

Infections par les VIH-1 de groupes non-M (groupes O, N et P)

Épidémiologie

143 cas d'infection par VIH-1 groupe O ont été identifiés en France dans le cadre du réseau de surveillance dédié (RES-O). La prévalence de ce groupe est de 0,1% parmi les infections VIH découvertes et notifiées depuis 2003 [34]. Ces infections sont très liées au Cameroun, zone d'endémie où elles représentent entre 0,6 et 1% de toutes les infections VIH [35]. Une dizaine de co-infections, surinfections et forme recombinantes inter-groupes M et O ont par ailleurs été rapportées en France [3].

Les groupes N et P sont extrêmement rares (respectivement 16 et 2 cas confirmés) (3) et ont tous été identifiés, sauf un [36], chez des patients d'origine camerounaise.

Diagnostic et suivi virologiques

Les virus des groupes N et P ne semblent pas poser de problème diagnostique sérologique [3, 34].

L'amélioration des trousse de dépistage a réduit le risque d'échec de détection d'une infection par un VIH-1 groupe O ; mais quelques échecs ont toutefois été rapportés, surtout avec des tests rapides ou des tests n'incluant pas d'antigène spécifique du groupe O [37, 38].

Il faut donc rester vigilant face à une situation clinique évocatrice d'infection VIH et un résultat de sérologie VIH négatif, en particulier lors de l'utilisation de TROD ou lors du diagnostic de primo-infection. Le diagnostic différentiel par sérotypage et génotypage dans des laboratoires spécialisés est recommandé pour des patients originaires de zones d'endémies (essentiellement le Cameroun) et pour leurs partenaires, ainsi que dans les situations de charge virale indétectable en l'absence de traitement, ou de discordance par rapport au nombre de CD4. L'identification des variants du groupe O est effectuée systématiquement dans le cadre de la surveillance virologique liée à la notification obligatoire. Les biologistes sont donc fortement encouragés à y participer, car les patients peuvent bénéficier du retour d'information d'une infection par ces variants pour une prise en charge adaptée.

La mesure de la charge virale ARN plasmatique des VIH-1 non-M est actuellement possible avec plusieurs tests (par exemple, Abbott RealTime HIV-1 Roche Cobas Taqman HIV-1 v2.0, Cepheid Xpert HIV-1 Viral Load). Leur fiabilité est satisfaisante, même si des discordances existent [39,40]. Pour cette raison et en cas de commercialisation de nouveaux tests, Il est préférable de contrôler la pertinence des résultats en se référant à une technique spécifique réalisée dans un laboratoire spécialisé. À noter que cette amélioration des tests commerciaux de mesure non spécifique de la charge virale VIH-1 rend paradoxalement le diagnostic d'infection par ces variants plus difficile. Seule une absence d'amplification lors de la détermination du génotype de résistance permet désormais de suspecter une infection par ces virus, du fait de la spécificité « groupe M » des techniques actuellement disponibles.

Traitement

Indications : en pratique, malgré le peu de données disponibles, les indications de traitement ARV sont les mêmes que pour l'infection par les VIH-1 de groupe M.

Concernant le choix des antirétroviraux,

En cas d'infection par un VIH-1 du groupe O :

- **INTI :** VIH-O est sensible aux INTI.
- **INNTI :** ces virus doivent être considérés comme naturellement résistants aux INNTI, en raison de

la grande fréquence (environ 65%) de la mutation Y181C. Une étude phénotypique récente a confirmé cette résistance naturelle, même si certains profils moléculaires pourraient conduire à une sensibilité (41) ; des études complémentaires sont nécessaires pour valider ce point.

- **IP** : le polymorphisme du gène de la protéase de ces virus est très important, sans qu'on en connaisse l'impact sur la réponse aux IP. Les données rapportées plaident en faveur d'une efficacité clinique des associations incluant les IP [42], en particulier en première ligne [43] ;
- **INI** : l'étude du polymorphisme du gène de l'intégrase a montré la présence naturelle de la mutation E157Q chez une minorité de virus (3%), et quelques mutations naturelles associées à une résistance *in vitro* [44]. L'impact de ce polymorphisme naturel (hors 157Q) évalué par des tests phénotypiques et quelques données cliniques permettent de conclure à l'efficacité du raltégravir et du dolutégravir ; des différences de sensibilité *in vitro* observées avec l'élvitégravir conduisent à ne pas recommander son utilisation dans l'attente d'études complémentaires [41,43,46,47,] ; concernant l'échec, un travail récent vient de montrer que le chemin de résistance était identique à celui des VIH-1/M lors de traitements de sauvetage [41] ;
- **antagonistes de CCR5** : une seule étude vient de démontrer la sensibilité des VIH-1 du groupe O au maraviroc (41), mais le choix de cette molécule dans une combinaison antirétrovirale nécessite la détermination du tropisme, qui n'est pas encore disponible en routine ;
- **inhibiteur de fusion** : les VIH-1/O sont sensibles à l'enfuvirtide, malgré la présence naturelle systématique de la mutation N42D [3]. Quelques patients ont été traités avec efficacité virologique par enfuvirtide associé à des IP actives [48].

Étant données les particularités de ces variants et les informations limitées sur la sélection de mutations de résistance, un séquençage systématique avant la mise sous traitement est indispensable pour disposer de références pré-thérapeutiques.

Aucun algorithme d'interprétation des mutations de résistance n'est validé pour les VIH-1 du groupe O en cas d'échec thérapeutique. Il persiste une incertitude sur la valeur prédictive des algorithmes définis pour le groupe M [49]. Il est donc recommandé d'effectuer une recherche des mutations en cas de non-réponse au traitement. Cela ne peut être réalisé que par des techniques spécifiques, mises en œuvre en laboratoire spécialisé.

En cas d'infection par un VIH-1 groupe N ou P :

Du fait des liens génétiques entre le groupe O et le groupe P, il convient de considérer ce dernier comme naturellement résistant aux INNTI.

Du fait des liens génétiques entre le groupe M et le groupe N, la prise en charge de ces infections est similaire. Des données anecdotiques sur trois cas (2 du groupe N et 1 du groupe P) montrent une bonne réponse virologique aux traitements instaurés, et une émergence de résistance similaire entre le groupe N et le groupe M [50].

Infections par VIH-1 de groupe M de sous-types non-B

(hors résistance, traitée dans le [chapitre "Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux"](#))

Épidémiologie

En termes de prévalence mondiale, le sous-type C est le plus représenté (48% des infections VIH en 2004-2007). Viennent ensuite les sous-types A et B (12% et 11%, respectivement), les CRF 02_AG (8%) et 01_AE (5%), le sous-type G (5%) et le sous-type D (2%). Les autres sous-types représentent moins de 1% des infections. Les autres CRFs représentent 4%, ce qui porte le total de tous les CRFs à 16% et à 20% si l'on ajoute les formes recombinantes uniques (URF) c'est à dire rapportées chez un seul individu [51].

En France, la proportion de sous-types non-B est de 43% parmi les nouveaux cas d'infection notifiés en 2012 (InVS) ; elle est beaucoup plus élevée chez les personnes nées en Afrique subsaharienne que chez celles nées en France (74% versus 38%), et chez les femmes – qu'elles soient nées en France ou à l'étranger – que chez les hommes hétérosexuels, et atteint 25% chez les HSH [52].

Des études complémentaires indiquent une augmentation de la fréquence de ces sous-types : en 2014, elle atteint ainsi 39% chez les patients diagnostiqués lors de la primo-infection [53,54], et 43% parmi les patients naïfs de traitement ARV et chroniquement infectés de l'étude Odyssee 2010/2011 [55].

Toutes ces études montrent que la moitié des virus non-B isolés en France est la forme recombinante CRF02-AG mais qu'il existe une grande diversité génétique.

Diagnostic et suivi virologiques

Le dépistage sérologique des infections par VIH-1 groupe M sous-types non-B hors primo-infection ne pose pas de problème avec les tests VIH Ag-Ac de 4^e génération enregistrés en France.

L'identification du sous-type des variants non-B se fait sur les analyses de séquences nucléotidiques du génome viral. Il est ainsi possible d'utiliser la séquence obtenue lors des tests de génotype de résistance. Il est recommandé d'obtenir ce génotypage dès le diagnostic ou lors de l'initiation du traitement antirétroviral.

La mesure de la charge virale des VIH-1 non-B par les techniques usuelles est généralement fiable. Il est cependant recommandé d'utiliser la même technique pour le suivi de la charge virale chez un même patient. En cas de discordance entre charge virale et situation clinique et/ou immunologique il est alors recommandé de contrôler les résultats par une autre technique de mesure de la charge virale VIH-1.

Histoire naturelle

L'évolution de la maladie en l'absence de traitement antirétroviral ne semble pas différente en fonction du sous-type viral à l'exception des patients infectés par un sous type D pour lesquels une évolution plus rapide a été rapportée [56]. Le sous-type D est très peu prévalent en France mais est cependant retrouvé chez des patients de nationalité française, notamment homosexuels masculins [57].

Traitement

Plusieurs études françaises et européennes ont évalué la réponse clinique, immunologique et virologique au traitement ARV selon les sous-types viraux au stade de l'infection chronique mais également au moment de la primo-infection et n'ont pas montré de différence de réponse virologique ou immunologique entre des patients infectés par des VIH-1 de sous-type B et les sous types non-B étudiés [53, 58-62]. Les aspects concernant le risque de développement d'une résistance aux antirétroviraux et les tests de résistance sont abordés dans le [chapitre "Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux"](#).

Points forts

Les infections par VIH-2

- Représentent 1 à 2% des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2012 ; la grande majorité est liée à l'Afrique de l'Ouest.
- Ont une évolution naturelle plus lente que celle des infections par VIH-1.
- Sont moins fréquemment transmises par voie sexuelle ou maternofoetale.
- Doivent être suivies par des techniques spécifiques de mesure de charge virale VIH-2.
- Ne sont sensibles qu'à un nombre limité de molécules : elles ne peuvent être traitées par INNTI et par enfuvirtide en raison d'une résistance naturelle. La sensibilité naturelle à certains IP dont l'atazanavir est diminuée.
- N'autorisent qu'un nombre limité d'alternatives thérapeutiques, qui doit être pris en compte, avec une attention particulière pour l'observance attendue, pour le choix du traitement initial.
- Doivent être traitées en première ligne par une combinaison de 2 INTI et un IP/r (darunavir ou lopinavir), ou un INI (raltégravir ou dolutégravir). Les trithérapies d'INTI ne sont plus recommandées.
- Sont sensibles aux anti-CCR5 en cas de tropisme viral R5 documenté.
- Ont une moins bonne réponse CD4 à un traitement virologiquement efficace que celle observée dans les infections par VIH-1.
- Doivent être prises en charge, en cas d'échec thérapeutique, selon les mêmes stratégies que celles recommandées pour VIH-1, en prenant en compte les données de génotype de résistance issues de laboratoires spécialisés.

Les doubles infections VIH-1/VIH-2

- Représentent moins de 0,2% des infections VIH.
- Sont diagnostiquées par la mise en évidence des génomes des deux virus par biologie moléculaire dans des laboratoires spécialisés, et nécessitent un suivi par mesure de la charge virale VIH-1 et de la charge virale VIH-2.
- Doivent être traitées en fonction des indications respectives des deux infections et avec des médicaments actifs sur les deux virus.

Les infections par VIH-1 de groupes N, O, P

- Sont rapportées essentiellement chez les patients – ou leurs partenaires – originaires du Cameroun et des pays limitrophes.
- Peuvent être diagnostiquées par sérotypage à l'occasion de la déclaration obligatoire par le CNR ou par un laboratoire spécialisé. Une absence d'amplification lors d'un génotype de résistance avant la mise sous traitement doit faire suspecter un variant non-M.
- Nécessitent un contact avec un laboratoire spécialisé pour confirmer le diagnostic et la fiabilité du test de charge virale.
- Relèvent des mêmes indications thérapeutiques que les infections par VIH-1 du groupe M.
- Nécessitent un génotypage systématique par un laboratoire spécialisé avant la mise sous traitement pour disposer de références pré-thérapeutiques.
- *Les infections VIH-1 du groupe O ne peuvent être traitées par INNTI sans les résultats de test génotypique en raison de la prévalence (65%) de la résistance naturelle à cette classe d'antirétroviraux. Les données actuellement disponibles concernant les anti-CCR5 montrent leur efficacité. Les infections par VIH-1 du groupe M de sous-types non-B*
- Leur proportion parmi les PVVIH augmente au cours du temps (43% des nouvelles infections notifiées en 2012).
- Le sous-type viral doit être déterminé au moment du diagnostic de l'infection.
- Les indications de traitement ARV sont les mêmes que pour les infections par le VIH-1 de sous-type B.
- La réponse virologique-immunologique au traitement semble identique à celle des patients infectés par des virus de sous-type B.
- La mesure de la charge virale des VIH-1 non-B par les techniques usuelles est généralement fiable. Le suivi doit être effectué en utilisant la même technique. En cas de discordance entre le résultat et la situation clinique ou immunologique, il est recommandé de contrôler ce résultat par une autre technique de mesure de la charge virale VIH-1.

Le groupe d'experts recommande :

En ce qui concerne les infections par VIH-2

- d'initier le traitement chez tous les patients symptomatiques
- de discuter le traitement chez les patients asymptomatiques (AII) en cas de CD4 < 500/mm³, ou de diminution de plus de 30 CD4/an, ou d'ARN VIH 2 plasmatique détectable, ou d'âge > 40 ans, ou de comorbidité ;
- de prescrire systématiquement un traitement préventif de la transmission mère-enfant (Cf. chapitre « Désir d'enfant et grossesse ») (AIII) ;
- de contrôler la charge virale plasmatique et le nombre de CD4 tous les 6 mois chez les patients asymptomatiques non traités (AIII) ;
- de choisir comme traitement de première ligne une combinaison de 2 INTI et 1 IP/r efficace (darunavir/r) ou un INI (raltegravir ou dolutegravir) (AII) ;
- de ne pas prescrire d'INNTI ni d'enfuvirtide (AII) ;
- de réaliser systématiquement un génotype (RT, protéase, intégrase) avant de débiter le traitement
- d'appliquer la stratégie de gestion des échecs thérapeutiques validée pour VIH-1 en collaboration avec les équipes spécialisées: vérifier l'observance, les concentrations plasmatiques d'antirétroviraux, et réaliser un génotype (transcriptase inverse, protéase, intégrase voire tropisme) pour le choix des molécules du traitement de relais ;
- de continuer d'inclure les patients dans la cohorte nationale ANRS VIH-2 pour améliorer les connaissances (AIII).

En ce qui concerne les infections par les VIH-1 de groupes non-M

- de rechercher par sérotypage une infection par un VIH-1 du groupe O lorsqu'existe une discordance immunovirologique ou en absence d'amplification au génotype de résistance (nombre de CD4 bas et charge virale faible ou indétectable en l'absence de traitement) (AIIa) ;
- d'inclure les patients dans l'Observatoire national ;
- de ne pas prescrire d'INNTI (AII).

En ce qui concerne les infections par le VIH-1 du groupe M de sous-types non-B

- d'identifier les sous-types des virus du groupe M lors du diagnostic de l'infection à VIH-1 (AIII) ;
- d'appliquer aux patients infectés par un VIH-1 sous-type non-B les modalités de prise en charge, les indications et le choix du traitement ARV recommandés pour le sous-type B (AI).

Références

1. PLANTIER JC, LEOZ M, DICKERSON J et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Med* 2009 ; 15 : 871-72.
2. PEETERS M, CHAIX ML. Origine et diversité du virus de l'immunodéficience humaine. D'où vient-il, où va-t-il ? *Virologie* 2013 ; 26 : 448-61.
3. MOUREZ T, SIMON F, PLANTIER JC. Non-M variants of Human Immunodeficiency Virus type 1. *Clin Microbiol Rev* 2013 ; 26 : 448-61.
4. AYOUBA A, AKOUBA-KOFFI C, CALVIGNAC-SPENCER S et al. Evidence for continuing cross-species transmission of SIVsmm to humans: characterization of a new HIV-2 lineage in rural Côte d'Ivoire, *AIDS* 2013; 27(15):2488-91.
5. CAZEIN F, LOT F, PILLONEL J. Dépistage du VIH et découvertes de séropositivité, France, 2003-2010. *Bull Epidemiol Hebdo* 2014 ; 9-10: 154-62.
6. EKOUEVI D, AVETTAND-FENOEL V, TCHOUNG B et al. Plasma HIV-2 RNA according to CD4 strata among HIV-2 infected adults in the leDEA West Africa Collaboration. *Plos One* 2015 June 25; 10(6):e0129886.
7. Avettand-fenoel V, Damond F, gueudin M et al. New sensitive one-step real-time PCR method for group A and B HIV-2 viral load. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(8): 3017-22.
8. THIEBAUT R, MATHERON S, TAIEB A et al. Long-term non progressors and elite controllers in the ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS* 2011 ; 25 : 865-7.
9. DRYLEWICZ J, MATHERON S, LAZARO E et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS* 2008 ; 22 : 457-68.
10. MATHERON S, PUEYO S, DAMOND F et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected patients : the French ANRS cohort. *AIDS* 2003 ; 17 : 2593-2601.
11. PRINCE, PD, MATSER A, VAN TIENEN C, et al. Mortality and survival patterns of people living with HIV-2. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016 May 31.
12. BURGARD M, JASSERON C, MATHERON S et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 833-43.
13. RODES B, SHELDON J, TORO C et al. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 57 : 709-13.
14. DESBOIS D, ROQUEBERT B, PEYTAVIN G et al. *In vitro* phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 ; 52 : 1545-48.
15. CHARPENTIER C, LARROUY L, COLLIN G et al. French ANRS HIV-2 Cohort (ANRS CO 05 VIH-2). *In vitro* phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitor S/GSK1349572. *AIDS* 2010 ; 24 : 2753-5.
16. VISSEAU B, HURTADO-NEDELEC M, CHARPENTIER C et al. Molecular determinants of HIV-2 R5-X4 tropism in the V3 loop: development of a new genotypic tool. ANRS CO 05 HIV-2 Cohort. *J Infect Dis* 2012 ; 205 : 111-20.
17. VISSEAU B, CHARPENTIER C, HURTADO-NEDELEC M et al. French ANRS HIV-2 Cohort (ANRS CO 05 VIH-2). *In vitro* phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to CCR5 inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56 : 137-9.
18. VISSEAU B, CHARPENTIER C, OZANNE et al. AIDS Tropism distribution among antiretroviral-naive HIV-2-infected patients.. 2015 Oct 23;29(16):2209-12.19. CHARPENTIER C, VISSEAU B, BÉNARD A. The ANRS CO5 HIV-2 Cohort. Transmitted drug resistance in french HIV-2-infected patients. *AIDS* 2013 Apr 16 [Epub ahead of print]
20. TONI TA., YAPO V, ASAHCHOP E et al. HIV-2 antiretroviral drug resistance and genetic diversity in Côte d'Ivoire: presence of key resistance mutations in HIV-2 naive patients from Abidjan [Abstract #121]. Program and Abstract of the International HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop and Curative Strategies; 8–12 June 2010, Dubrovnik, Croatia.
21. SILVA, JC, GONCALVES MF, VAN LAETHEM K et al. Transmission of drug resistance in HIV-2-infected patients [Abstract #144]. Program and Abstract of the International HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop and Curative Strategies; 8 -12 June 2010, Dubrovnik, Croatia
22. BÉNARD A, DAMOND F, CAMPA P et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive HIV-2-infected patients. *AIDS* 2009 ; 1 ; 23 : 1171-3.

23. BENARD A, VAN SIGHEM A, TAIEB A et al. Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2-infected patients : The ACHIEV2E Collaboration Study Group. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 1257-66.
24. CHARPENTIER C, CAMACHO R, RUELLE J et al. HIV-2EU supporting standardized HIV-2 drug resistance interpretation in Europe: an update. *Clin Infect Dis*, 2015; 61(8): 1346-7.
25. DESCAMPS D, DAMOND F, MATHERON S et al. High frequency of selection of K65R and Q151M mutations in HIV-2 infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors containing regimen. *J Med Virol* 2004. 74:197-201.
26. DAMOND F, COLLIN G, MATHERON S et al. In vitro phenotypic susceptibility to nucleoside reverse transcriptase inhibitors of HIV-2 isolates with the Q151M mutation in the reverse transcriptase gene. *Antivir Ther.* 2005;10(7):861-5.
27. DAMOND F, LARIVEN S, ROQUEBERT B et al. Virological and immunological response to HAART regimen containing integrase inhibitors in HIV-2-infected patients. *AIDS* 2008 ; 22 : 665-6.
28. GARRETT N, XU L, SMIT E et al. Raltegravir treatment response in an HIV-2 infected patient : a case report. *AIDS* 2008 ; 22 : 1091-2.
29. DESCAMPS D, PEYTAVIN G, VISSEAUX B et al. Dolutegravir in HIV-2-Infected Patients With Resistant Virus to First-line Integrase Inhibitors From the French Named Patient Program. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1521-7.
30. STEGMANN S, MANEA ME, CHARPENTIER C et al. Foscarnet as salvage therapy in HIV-2-infected patient with antiretroviral treatment failure. *J Clin Virol* 2010 ; 47 : 79-81.
31. ESBJÖRNSSON J, MÅNSSON F, KVIST A et al. Inhibition of HIV-1 disease progression by contemporaneous HIV-2 infection. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 224-32.
32. LANDMAN R, DAMOND F, GERBE J et al. Immunovirological and therapeutic follow-up of HIV-1/HIV-2– dually seropositive patients. *AIDS* 2009 ; 23 : 426-8.
33. SARFO FS, BIBBY DF, SCHWAB U et al. Inadvertent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based antiretroviral therapy in dual HIV-1/2 and HIV-2 seropositive West Africans: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2009 ; 64 : 667-9.
34. LUCAS E, CAZEIN F, BRUNET S et al. Types, groupes et sous-types de VIH diagnostiqués en France depuis 2003 : données de huit années de surveillance. *Bull Epidemiol Hebdo* 2012 ; 46-47 ; 533-7.
35. VILLABONA-ARENAS CJ, DOMYEUM J, MOUACHA F et al. HIV-1 group O infection in Cameroon from 2006 to 2013: Prevalence, genetic diversity, evolution and public health challenges. *Infect Genet Evol.* 2015 Dec;36:210-6.
36. DELAUGERRE C, DE OLIVEIRA F, LASCoux-COMBE C et al. HIV-1 group N: travelling beyond Cameroon. *Lancet* 2011 ; 378 : 1457-8.
37. GAUTHERET-DEJEAN A, MESMIN-POHO S, BIRGUEL J et al. Unequal detection of HIV type 1 group O infection by simple rapid tests. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 1936-7.
38. AGHOKENG AF, MPOUDI-NGOLE E, DIMODI H et al. Inaccurate diagnosis of HIV-1 group M and O is a key challenge for ongoing universal access to antiretroviral treatment and HIV prevention in Cameroon. *PLoS One* 2009 ; 4(11): e7702.
39. GUEUDIN M, BARON A, ALESSANDRI-GRADT E et al. Performance Evaluation of the new HIV-1 quantification assay, Xpert® HIV-1 Viral Load, on a wide panel of HIV-1 variants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 ; 72(5) :521-6.
40. MOUREZ T, DELAUGERRE C, VRAY M et al. Comparison of the bioMérieux NucliSENS EasyQ HIV-1 v2.0-HIV-1 RNA quantification assay versus Abbott RealTime HIV-1 and Roche Cobas TaqMan HIV-1 v2.0 on current epidemic HIV-1 variants. *J Clin Virol.* 2015 Oct;71:76-81.
41. Tebit DM, Patel H, Ratcliff A et al. HIV-1 Group O Genotypes and Phenotypes: Relationship to Fitness and Susceptibility to Antiretroviral Drugs. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016 ; 32(7) : 676-88..
42. DEPAUREAUX A, CHARPENTIER C, LEOZ M et al. Impact of HIV-1 group O genetic diversity on genotypic resistance interpretation by algorithms designed for HIV-1 group M. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56(2) : 139-45.
43. KOUANFACK C, VRAY M, KFUTWAH A, et al. ANRS 12168 - DynaM-O study, comparing the immunovirological and clinical responses to HAART between HIV-1 group O and group M-infected patients : results at 96 weeks. 23th Conference on retrovirus and opportunistic Infections, Boston February-22-25, 2016, abstract 1356.
44. LEOZ M, DEPAUREAUX A, VESSIERE A et al. Integrase polymorphism and HIV-1 group O diversity. *AIDS* 2008 ; 22 : 1239-43.

45. DEPARTUREAUX A, LEOZ M, LE MOAL G et al. Raltegravir-based regimens are effective in HIV-1 group O-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; 61(1) : e1-3.
46. AGHOKENG AF, KOUANFACK C, PEETERS M et al. Successful integrase inhibitor-based highly active antiretroviral therapy for a multidrug-class-resistant HIV type 1 group O-infected patient in Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Jan;29(1):1-3.
47. Depatureaux A, Quashie PK, Mesplède T et al. HIV-1 group O integrase displays lower enzymatic efficiency and higher susceptibility to raltegravir than HIV-1 group M subtype B integrase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Dec;58(12):7141-50.
48. DEPARTUREAUX A, CHARPENTIER C, COLLIN G et al. Baseline genotypic and phenotypic susceptibility of HIV-1 group O to enfuvirtide. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54(9) : 4016-9.
49. DEPARTUREAUX A, CHARPENTIER C, LEOZ M et al. Impact of HIV-1 group O genetic diversity on genotypic resistance interpretation by algorithms designed for HIV-1 group M. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56(2) : 139-45
50. PERE H, ROQUES P, TALLA F et al. Sustained virological failure in Cameroonesse patient infected by HIV-1 group N evidenced by sequence-based genotyping assay. *AIDS*. 2015 Jun 19;29(10):1267-9.
51. HEMELAAR J, GOUWS E, GHYS PD et al. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS* 2011 ; 25(5) : 679-89.
52. BRAND D, MOREAU A, CAZEIN F, et al. Characteristics of patients recently infected with HIV-1 non-B subtypes in France: a nested study within the mandatory notification system for new HIV diagnoses. *J Clin Microbiol* 2014 ; 52(11) : 4010-6.
53. CHAIX ML, SENG R, FRANGE P et al. Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in patients in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56(6) : 880-7.
54. CHAIX M-L, ASSOUMOU L, MAHJOUB N, et al. Polymorphic Mutations Increase NNRTI and II Resistance in Primary HIV-1 Infected Patients. *Int. HIV Drug Resist. Workshop 2016;Boston (MA), USA (abstract n°67)*
55. DESCAMPS D, ASSOUMOU L, CHAIX ML et al. National sentinel surveillance of transmitted drug resistance in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in France over a decade : 2001–201. *J Antimicrob Chemother* 2013 (in press).
56. EASTERBROOK PJ, SMITH M, MULLEN J et al. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc* 2010 ; 13(1) : 4.
57. VABRET N, BAILLY-BECHET M, NAJBURG V et al. The biased nucleotide composition of HIV-1 triggers type I interferon response and correlates with subtype D increased pathogenicity. *PLoS One* 2012 ; 7(4) : e33502.
58. BOCKET L, CHÉRET A, DEUFFIC-BURBAN S et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtype on first-line antiretroviral therapy effectiveness. *Antivir Ther* 2005 ; 10 : 247-54.
59. BOUCHAUD O, LE MOING V, SIMON F. Similar short-term efficacy of antiretroviral therapy in patients infected with HIV B and non-B subtype strains in France. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56(2) : e67-9.
60. SCHERRER AU, LEDERGERBER B, VON WYL V. Improved virological outcome in White patients infected with HIV-1 non-B subtypes compared to subtype B. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53(11) : 1143-52.
61. DOLLING DI, DUNN DT, GERETTI AM et al. HIV-1 subtype and virological response to antiretroviral therapy: a confirmatory analysis. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56(1) : 162-3.
62. WHITKOP L. Effect of HIV-1 Subtypes on Virological and Immunological Response to Initial cART : A European Multicohort Study. 20th CROI 2013, Atlanta. Abstract 572.

Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

• Degré de force des recommandations

- A = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

• Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

- I = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.
- II = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.
- III = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **septembre 2016** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>