

.....

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

.....

**Diagnostic, suivi
virologique de
l'infection VIH et
analyse de la
résistance aux
antirétroviraux**

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Descriptif de la publication

Titre	Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	Connaitre les éléments virologiques nécessaires au diagnostic et au suivi de l'infection VIH.
Cibles concernées	Professionnels concernés par le thème : médecins généralistes et spécialistes impliqués dans le diagnostic et le suivi de l'infection VIH, biologistes, notamment virologues. Associations de patients
Demandeur	Ministère de la Santé et de la Prévention
Promoteur(s)	Conseil National du Sida et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) Maladies infectieuses émergentes
Pilotage du projet	Pr Pierre Delobel, Infectiologue, CHU de Toulouse
Auteurs	Groupe de travail sous la direction du Pr Véronique Avettand-Fenoël, Virologue, CHU d'Orléans : Dr Laurence Bocket, Virologue, CHU de Lille ; Dr Marie-Laure Chaix, Virologue, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris ; Pr Charlotte Charpentier, Virologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris ; Dr Florence Damond, Virologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris ; Mr Cédric Daniel, représentant associatif, TRT-5 CHV, Actions Traitements ; Dr Pierre Gantner, Virologue, CHU de Strasbourg ; Mme Mélanie Jaudon, représentante associatif, TRT-5 CHV, Actions Traitements ; Pr Larence Morand-Joubert, Virologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris ; Pr Nicolas Noël, Interniste, AP-HP Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre ; Pr Jean-Christophe Plantier, Virologue, CHU de Rouen ; Dr Stéphanie Raymond, Virologue, CHU de Toulouse ; Dr Cathia Soulié, Virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; Dr Karl Stefic, Virologue, CHU de Tours
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la DGS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées par la direction des affaires juridiques du Ministère de la Santé et de la Prévention. Par ailleurs, la base de données publique « Transparence-Santé » (www.transparence.sante.gouv.fr) rend accessible les informations déclarées par les entreprises concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant ces entreprises et les acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations déclarées par les entreprises ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des membres du groupe de travail à ce travail.
Validation	Version du [12/01/2024]
Actualisation	Version du 03 octobre 2024
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.cns.sante.fr et www.anrs.fr

Conseil national du sida et des hépatites virales
39-43 quai André Citroën
75902 Paris cedex 15

ANRS | Maladies infectieuses émergentes
PariSanté Campus - 2, rue d'Oradour-sur-Glane
75015 Paris

Sommaire

Préambule sur la diversité des VIH	7
1. Diagnostic d'une infection par le VIH	9
1.1. Outils de dépistage	9
1.1.1. ELISA combiné de 4 ^e génération	9
1.1.2. Test de dépistage rapide d'orientation diagnostique (TROD)	9
1.1.3. Autotests de dépistage de l'infection par le VIH (ADVIH)	9
1.2. Algorithme de diagnostic	10
1.2.1. Cas particulier d'un ELISA positif et d'une recherche d'ARN VIH-1 négative	12
1.2.2. Cas d'un TROD positif ou d'un autotest positif :	13
2. Infections par les virus VIH-1 de groupe M	17
2.1. Épidémiologie	17
2.2. Histoire naturelle et traitement selon le sous-type viral	17
3. Infections par les VIH-1 non-M (groupes O, N et P)	19
3.1. Épidémiologie	19
3.2. Diagnostic et suivi virologiques	19
3.3. Histoire naturelle et traitement	20
3.4. Indications de traitement pour les VIH-1 non-M	20
3.5. Choix des antirétroviraux	20
3.5.1. En cas d'infection par un VIH-1 du groupe O :	20
3.5.2. En cas d'infection par un VIH-1 groupe N ou P	21
4. Infection par le VIH-2	23
4.1. Épidémiologie	23
4.2. Histoire naturelle	23
4.3. Diagnostic et suivi virologiques	24
4.4. Double séropositivité VIH-1/VIH-2	25
4.5. Résistance du VIH-2	25
4.5.1. Sensibilité et résistance naturelles du VIH-2 aux antirétroviraux	25
4.5.2. Résistance sous traitement	26
4.5.3. Tests génotypiques de résistance et test de tropisme	27
5. Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux	30
5.1. Mécanismes de la résistance du VIH-1 aux antirétroviraux	30
5.1.1. Inhibiteur de l'attachement au CD4 : fostemsavir	31
5.1.2. Inhibiteur d'entrée post-attachement : ibalizumab	31
5.1.3. Antagoniste du CCR5 : maraviroc	32

5.1.4.	Inhibiteur de fusion : enfuvirtide	32
5.1.5.	Analogues nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)	32
5.1.6.	Inhibiteurs de translocation	33
5.1.7.	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	33
5.1.8.	Inhibiteurs de l'intégrase (INI)	34
5.1.9.	Inhibiteurs de protéase (IP)	35
5.1.10.	Inhibiteurs de capsidase	35
5.2.	Les tests de résistance du VIH	36
5.2.1.	Tests génotypiques	36
5.2.2.	Tests de détermination du tropisme	37
5.2.3.	Tests phénotypiques	38
5.3.	Épidémiologie de la résistance du VIH-1 aux antirétroviraux	38
5.3.1.	Chez les patients en primo-infection	38
5.3.2.	Chez les patients chroniquement infectés non traités	40
5.3.3.	Chez les patients traités et en échec virologique	40
5.4.	Populations virales minoritaires et résistance	41
5.4.1.	Chez les patients n'ayant jamais été traités	41
5.4.2.	SHD sur l'ADN VIH-1 chez les patients en succès virologique	42
5.4.3.	SHD sur l'ARN VIH-1 chez les patients en échec virologique	42
5.5.	Dynamique de la résistance	42
5.6.	Indications des tests de résistance	43
5.6.1.	Test de résistance effectué sur ARN VIH plasmatique	43
5.6.2.	Test de résistance effectué sur ADN VIH des cellules sanguines	43
5.6.3.	Réinterprétation des génotypes antérieurs et génotypes cumulés	44
5.6.4.	Choix de la technique de génotypage Sanger/SHD	44
5.6.5.	Tropisme	45
5.6.6.	Séquençage du génome entier	45
6.	Latence et persistance du réservoir VIH-1	50
6.1.	Définitions : réservoir, persistance et latence	50
6.2.	Établissement de la latence et mécanismes	50
6.3.	Localisation des réservoirs VIH	50
6.4.	Mécanismes impliqués dans la persistance du VIH	51
6.5.	Réservoirs : comment et dans quelles situations les mesurer ?	51
6.5.1.	ADN VIH total	51
6.5.2.	Indications à la mesure de l'ADN VIH-1 total	52
6.5.3.	Charge virale ARN VIH ultrasensible (virémie résiduelle)	53
6.5.4.	Techniques expérimentales réservées aux applications de recherche	53
7.	Compartiments	55

7.1. Liquide Céphalo-Spinal (LCS)	55
7.2. Compartiment génital	55
7.3. Lait maternel	56
8. Contrôleurs naturels du VIH et contrôleurs post-traitement	57
8.1. Contrôleurs naturels du VIH-1	57
8.1.1. Définitions	57
8.1.2. Facteurs associés	57
8.1.3. Caractéristiques immuno-virologiques et évolution	58
8.1.4. Comorbidités	58
8.1.5. Discussions thérapeutiques	58
8.2. Contrôleurs post-traitement	61
Références bibliographiques	64
Participants	79
Table des figures	81
Table des tableaux	82
Abréviations et acronymes	83

Préambule sur la diversité des VIH

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) présentent une grande diversité génétique. Ils sont classés en 2 types : VIH-1 et VIH-2, chacun divisé en groupes, eux-mêmes subdivisés en sous-types. Il existe également de nombreuses formes recombinantes entre sous-types, voire entre groupes.

Quatre groupes de VIH-1 sont décrits :

- Groupe M (Major)
- Groupe O (Outlier)
- Groupe N (non-M, non-O)
- Groupe P ⁽¹⁾

Ces différents groupes correspondent à des passages inter-espèces de virus simiens de l'immunodéficience (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. A ce jour, 10 sous-types du VIH-1 groupe M ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J, K et L) ; et plus de 130 formes recombinantes entre ces sous-types (CRF pour Circulating Recombinant Form) ou entre formes recombinantes elles-mêmes ont été identifiées. Ces CRF sont dénommées complexes (cpx) quand elles impliquent plus de 2 sous-types distincts. Il existe également de nombreuses formes recombinantes uniques (URF), rapportées chez un seul individu. 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 dits "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⁾.

En ce qui concerne le VIH-2, neuf groupes ont été décrits (A à I), correspondant à autant d'évènements de transmission du SIV du singe Mangabey Enfumé à l'Homme.

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

- les infections VIH-1 non-M (VIH-1/O, VIH-1/N, VIH-1/P) : une infection par un VIH-1 groupe 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 indétectable en l'absence de traitement, ou de dissociation immuno-virologique (nombre de cellules CD4 faible et charge virale VIH-1 peu élevée). L'origine géographique du patient ou le lieu de contamination, en particulier s'il s'agit d'Afrique centrale, peuvent orienter vers ce diagnostic, qui reste du ressort de laboratoires de virologie spécialisés et du CNR VIH ⁽³⁾.
- les infections VIH-2: il est important de faire le diagnostic en raison des différences de pathogénicité avec le VIH-1 ; de la résistance naturelle du VIH-2 aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), à certains inhibiteurs de protéase (IP), à l'inhibiteur d'attachement (fostemsavir) et à l'inhibiteur de fusion (enfuvirtide) ; et de la non-détection de la charge virale plasmatique VIH-2 par les techniques utilisées pour la charge virale VIH-1, nécessitant l'utilisation de techniques spécifiques de charge virale VIH-2.

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

- 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-1/O (RES-O) du Centre National de Référence du VIH ;
- les données issues de cohortes nationales (cohortes ANRS/MIE CO4 FHDH, CO5 VIH-2 et CO6 PRIMO).

1. Diagnostic d'une infection par le VIH

1.1. Outils de dépistage

Trois modalités de dépistage pour le diagnostic de l'infection à VIH sont disponibles en France : les tests sérologiques ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) et de confirmation qui sont réalisés en laboratoire, les TROD (test rapide d'orientation diagnostique) qui peuvent être réalisés par une tierce personne qui n'est pas forcément un professionnel de santé, et les autotests de dépistage (ADVIH) en vente en pharmacie et mis à disposition gratuitement dans des structures habilitées. Chacun de ces outils a des performances suffisantes pour une activité de dépistage et permet un accès large et individualisé au test du VIH. La sérologie est à privilégier en cas d'exposition de moins de 3 mois. Une exposition potentielle doit conduire, dans tous les cas, à la pratique d'un test immédiat, renouvelé 3 à 6 semaines plus tard selon l'ancienneté de l'exposition (6 semaines post-traitement, soit 10 semaines, si traitement post-exposition (TPE)).

1.1.1. ELISA combiné de 4^e génération

Le test actuellement réalisé en laboratoire est un test ELISA de 4^e génération. Il s'agit d'un test ELISA mixte détectant simultanément des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2, et combiné, car il détecte également l'antigène p24 du VIH-1. Un résultat positif de l'analyse de dépistage entraîne la réalisation d'analyses de confirmation. Un résultat négatif signe l'absence d'infection par le VIH, sauf dans le cas d'une exposition supposée au VIH datant de moins de 6 semaines (6 semaines post-traitement, soit 10 semaines, si TPE).

1.1.2. Test de dépistage rapide d'orientation diagnostique (TROD)

Le TROD est défini comme un test unitaire, à lecture visuelle subjective, de réalisation simple et conçu pour donner un résultat dans un délai court (moins de 30 minutes généralement). Ce test est pratiqué sur sang total (capillaire), sérum, plasma conformément aux instructions du fabricant, au moyen d'un réactif détectant l'infection par les VIH-1 et VIH-2 avec un marquage CE. Ces TROD sont moins sensibles que les tests ELISA combinés de 4^e génération pour les infections récentes.

1.1.3. Autotests de dépistage de l'infection par le VIH (ADVIH)

Les ADVIH sont des tests rapides, réalisés sur le sang total ou sur liquide cravculaire (gingival) qui utilisent la même technologie que les TROD. Ils sont destinés à être utilisés dans un environnement domestique par des utilisateurs profanes. Le prélèvement et l'interprétation sont effectués directement par l'intéressé.

Autoprélèvements à domicile : Des enquêtes et expérimentations sur le dépistage ont utilisé l'auto-prélèvement à domicile pour dépister le VIH et d'autres IST. Dans le cas du VIH, l'individu prélève lui-même du sang capillaire qu'il dépose sur un buvard (Barotest) ou dans un microtainer (Mémodépistage). Le matériel permettant de sécuriser l'échantillon est fourni dans le kit ainsi qu'une enveloppe pré-affranchie permettant d'adresser l'échantillon, via la poste, à un laboratoire agréé pour

obtenir un résultat différé. Aucune réglementation n'a été publiée à ce jour pour proposer le dépistage du VIH via un kit d'autoprélèvement à domicile en routine.

Le résultat positif d'un TROD ou d'un ADVIH doit être confirmé par un test ELISA de 4^e génération, qui peut être réalisé en CeGIDD, dans un service prenant en charge les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), directement en laboratoire (accès direct sans prescription dans le cadre du dispositif VIHTest) ou en consultant le médecin traitant.

Un résultat négatif ne peut être interprété en cas de prise de risque datant de moins de 3 mois.

1.2. Algorithme de diagnostic

Le diagnostic biologique de l'infection par le VIH-1 ou VIH-2 est régi par l'arrêté législatif du 28 Mai 2010. Il repose obligatoirement sur un test immunologique ELISA, combiné mixte de 4^e génération qui détecte :

- Les anticorps anti-VIH-1 (des groupes M et O) et les anticorps anti-VIH-2 : anticorps anti-épitopes des glycoprotéines d'enveloppe
- L'antigène de capsid du VIH-1 : Ag p24 (seuil <2 UI/mL).

En cas de test ELISA positif, une analyse de confirmation par Western blot ou Immunoblot est réalisée à l'initiative du biologiste médical sur le même échantillon sanguin. Il est nécessaire à cette étape de différencier une infection à VIH-1 ou à VIH-2.

Si le résultat du Western blot / Immunoblot est négatif ou indéterminé, afin de ne pas méconnaître une primo-infection, il est nécessaire de procéder à un test permettant de mettre en évidence les composants du virus (détection de l'ARN viral plasmatique ou détection de l'Ag p24 avec un seuil de détection au moins équivalent à celui du test ELISA combiné utilisé dans l'analyse de dépistage, confirmée par un test de neutralisation en cas de positivité). En pratique, la quantification de l'ARN VIH plasmatique est l'examen recommandé pour confirmer le diagnostic de primo-infection ou l'infirmier, dans le cadre d'une fausse positivité de l'ELISA.

La séropositivité VIH n'est confirmée qu'après confirmation du diagnostic biologique par un test ELISA de 4^e génération sur un second prélèvement pour parer à toute erreur d'étiquetage ou autres sur le premier prélèvement (identitovigilance).

Il existe un bénéfice, tant au niveau individuel pour les PVVIH, qu'au niveau de l'épidémie, à raccourcir le délai entre le premier test positif, sa confirmation et l'instauration du traitement antirétroviral (WHO 2017 et IAS 2018 guidelines). Les recommandations françaises du groupe d'experts sont de débiter le traitement antirétroviral (ARV) dans les 2 semaines suivant l'annonce du diagnostic, voire plus tôt si contexte de primo-infection ou de diagnostic au cours du 3^e trimestre de la grossesse où le traitement doit alors être débuté sans délai, ou à la demande du patient (cf chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH »). Afin d'optimiser le délai de prise en charge initiale, deux leviers ont été identifiés au moment du diagnostic :

- Raccourcir le temps entre l'analyse de dépistage et l'analyse de confirmation. Pour cela, il est proposé que le biologiste réalise le Western blot / immunoblot sur le premier prélèvement positif, d'en rendre le résultat dans un délai maximum de 7 jours, et de réaliser le 2^e prélèvement sans délai.
- Afin que le médecin qui reçoit le patient pour la première fois en consultation spécialisée puisse disposer tout de suite d'un maximum d'éléments permettant d'envisager

l'instauration du traitement ARV : la réalisation d'une quantification de l'ARN VIH-1 sur le second prélèvement de confirmation.

Algorithme de dépistage du VIH permettant de raccourcir le délai de prise en charge initiale.

Cas principal : Analyse de dépistage par test ELISA combiné de 4^e génération sur le sérum issu d'un premier prélèvement

Si l'ELISA combiné est négatif :

- Il est possible de conclure à l'absence d'infection en l'absence d'exposition au VIH dans les 6 semaines précédentes (à 6 semaines post-traitement soit à 10 semaines de l'exposition dans le cadre d'un TPE).

Devant une suspicion de primo-infection, il est nécessaire de réaliser une quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique dès que possible. En cas d'ARN VIH-1 positif, il est recommandé de prévenir le prescripteur du test et d'adresser en urgence la personne à un centre spécialisé.

Si l'ELISA combiné est positif :

- Réaliser un Western blot ou Immunoblot VIH d'emblée sur le premier prélèvement ; le résultat doit être rendu dans un délai maximum de 7 jours. Un test de différenciation VIH-1 / VIH-2 doit être pratiqué si l'information n'est pas apportée par le Western blot / Immunoblot.
- Réaliser une analyse de confirmation sur un second prélèvement (pour éliminer une erreur d'identité) : une sérologie ELISA de 4^e génération de contrôle, et une quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique. Ce second prélèvement doit être réalisé sans délai dès la 1^{re} sérologie positive, par appel du biologiste au prescripteur (ou au patient en cas d'absence de prescription), sans attendre le résultat du Western blot / Immunoblot.
- Si l'ELISA et l'ARN VIH-1 sont positifs, il est recommandé au prescripteur (ou au biologiste en cas d'absence de prescription) d'adresser sans délai le patient en consultation spécialisée. La prise de rendez-vous dans un service spécialisé par le prescripteur est conseillée pour réduire le délai d'obtention de ce rendez-vous.

Dans certaines situations, le patient pourra être référé d'emblée dans un centre spécialisé dès la première sérologie positive :

- En cas de forte suspicion de primo-infection par le prescripteur, il est recommandé de prescrire d'emblée une quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique dès le 1^{er} prélèvement (prévoir un tube pour la sérologie et un tube pour la quantification d'ARN VIH-1).
- Si le biologiste estime qu'il y a une forte probabilité que la sérologie positive soit en rapport avec une infection VIH (index ELISA fortement positif), il est recommandé qu'il contacte le prescripteur pour demander la réalisation du second prélèvement (prévoir un tube pour la sérologie et un tube pour la quantification de l'ARN VIH-1) et lui demande d'adresser le patient d'emblée en consultation spécialisée sans attendre les résultats du second prélèvement.

- Si le Western blot / Immunoblot est positif sur le 1^{er} prélèvement, il est recommandé d'adresser le patient d'emblée en consultation spécialisée, sans attendre le résultat de la sérologie et de la quantification de l'ARN VIH-1 sur le second prélèvement.

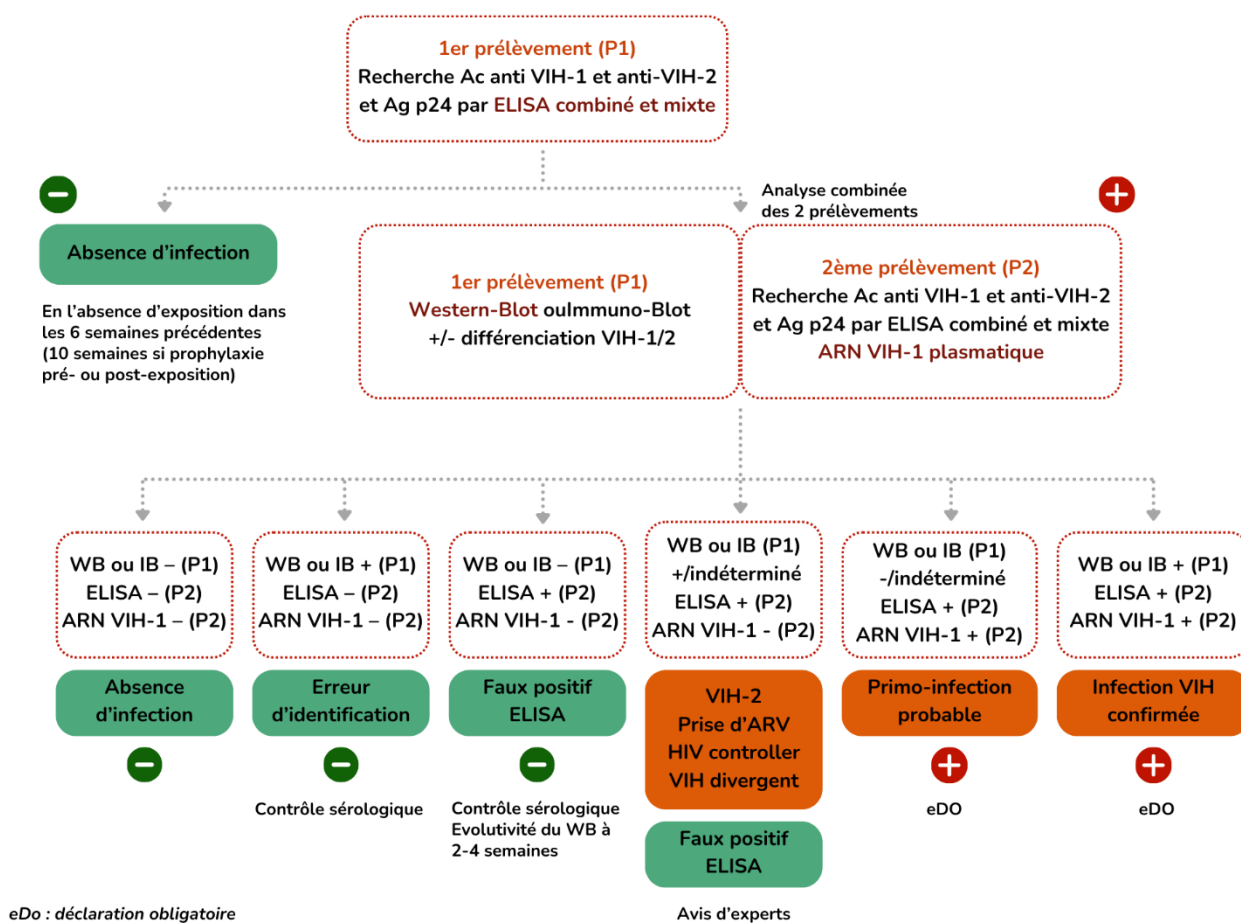


Figure 1: Algorithme de dépistage de l'infection VIH

Les spécificités de diagnostic des infections par le VIH-1 groupes N, O et P et par le VIH-2 sont détaillées dans les paragraphes 3. et 4. dédiés.

1.2.1. Cas particulier d'un ELISA positif et d'une recherche d'ARN VIH-1 négative

Les situations présentées ci-dessous justifient de conserver la réalisation d'une sérologie ELISA sur le second prélèvement en sus de la recherche d'ARN VIH-1. Il peut s'agir de :

- Un faux positif ELISA, et dans ce cas le Western blot / Immunoblot et le test de différenciation sont négatifs.
- Une infection par le VIH traitée par ARV non précisée, alors le Western blot / Immunoblot est positif ou incomplet. Un dosage des ARV les plus couramment utilisés peut être réalisé sur le même prélèvement.

- Selon le contexte (TPE, PrEP), une recherche d'ADN VIH peut aider à conclure sur le statut de l'infection.
- Une personne contrôlant naturellement l'infection (HIV controller)
- Une infection par un virus VIH-1 de groupe non-M
- Une infection par le VIH-2 à confirmer par un Western-blot VIH-2 et une recherche d'ARN VIH-2. La négativité de l'ARN VIH-2 n'infirme pas ce diagnostic compte-tenu de la fréquence élevée de charge virale spontanément indétectable en cas d'infection VIH-2.

Pour les cas difficiles à interpréter, le biologiste se rapprochera du CNR VIH, laboratoire associé de Rouen.

Bien que les outils de dépistage/diagnostic aient été développés pour les VIH-1 groupe M sous-type B, ils sont également valides pour les VIH-1 groupe M sous-types non-B.

L'identification du sous-type 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 (<https://hivfrenchresistance.org/>). Il est recommandé d'obtenir ce génotypage dès le diagnostic ou lors de l'instauration du traitement antirétroviral.

La mesure de la charge virale par les techniques usuelles est fiable pour les VIH-1 groupe M. 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.

1.2.2. Cas d'un TROD positif ou d'un autotest positif :

En cas de TROD positif, si l'identité de la personne a été authentifiée, l'analyse de confirmation est réalisée sur un seul prélèvement sanguin (2 tubes) et comprend :

- Une sérologie ELISA VIH combinée de 4^e génération
- Un Western blot / Immunoblot VIH
- Une quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique

En cas d'autotest positif, et pour un TROD positif lorsque l'identité de la personne ne peut pas être vérifiée, le TROD / autotest ne peut remplacer le premier prélèvement. Dans ce cas, il est recommandé de faire :

Un 1^{er} prélèvement (2 tubes) avec :

- Une sérologie ELISA VIH combinée de 4^e génération
- Un Western blot / Immunoblot VIH
- Une quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique

Un 2^e prélèvement avec le contrôle sérologique.

L'ARN VIH-1 plasmatique est réalisé d'emblée sur le 1^{er} prélèvement afin d'accélérer la prise en charge en cas de confirmation du diagnostic.

En cas de TROD ou d'autotest négatif :

Un résultat négatif de TROD ou d'auto-test ne peut être interprété en cas d'exposition au VIH dans les 3 mois précédents (risque de faux négatifs).

RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION PAR LE VIH

1. Le dépistage de l'infection par le VIH-1 repose sur la sérologie qui peut être réalisée :
 - Par test ELISA combiné de 4^e génération, réalisé en laboratoire sur prélèvement sanguin. Il s'agit du test de référence qui détecte de façon simultanée les anticorps anti-VIH-1, anti-VIH-2 et l'antigène p24. [A]
 - Par test rapide d'orientation diagnostique (TROD), ou par autotest, réalisé sur prélèvement sanguin capillaire, qui détecte de façon simultanée les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2. Ces TROD sont moins sensibles que les tests ELISA combinés de 4^e génération pour les infections récentes. [A]
2. Devant une suspicion de primo-infection, il est utile de réaliser d'emblée une quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique dès que possible. [A]

Cas général : sérologie par test ELISA combiné de 4^e génération sur le sérum issu d'un premier prélèvement :

Si l'ELISA combiné est négatif

3. Il est possible de conclure à l'absence d'infection en l'absence d'exposition au VIH dans les 6 semaines précédentes (à 6 semaines post-traitement soit à 10 semaines de l'exposition dans le cadre d'un traitement post-exposition, TPE). [A]
4. Devant une suspicion de primo-infection, il est nécessaire de réaliser une quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique dès que possible. En cas d'ARN VIH-1 positif, il est recommandé de prévenir le prescripteur du test et d'adresser en urgence la personne à un centre spécialisé. [A]

Si l'ELISA combiné est positif

5. Il est recommandé de réaliser un Western blot ou Immunoblot VIH d'emblée sur le premier prélèvement ; il est recommandé de rendre le résultat dans un délai maximum de 7 jours. Un test de différenciation VIH-1 / VIH-2 doit être pratiqué si l'information n'est pas apportée par le Western blot / Immunoblot. [A]
6. Il est recommandé de réaliser une analyse de confirmation sur un second prélèvement (pour éliminer une erreur d'identité) : une sérologie ELISA de 4^e génération de contrôle, et une quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique. Ce second prélèvement doit être réalisé sans délai dès la 1^{re} sérologie positive, par appel du biologiste au prescripteur (ou au patient en cas d'absence de prescription), sans attendre le résultat du Western blot / Immunoblot. [A]
7. Si l'ELISA et l'ARN VIH-1 sont positifs, il est recommandé au prescripteur (ou au biologiste en cas d'absence de prescription) d'adresser sans délai le patient en consultation spécialisée. La

prise de rendez-vous dans un service spécialisé par le prescripteur est conseillée pour réduire le délai d'obtention de ce rendez-vous. [A]

Dans certaines situations, le patient pourra être référé d'emblée dans un centre spécialisé dès la première sérologie positive afin de raccourcir le délai de prise en charge :

8. En cas de forte suspicion de primo-infection par le prescripteur, il est recommandé de prescrire d'emblée une quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique dès le 1^{er} prélèvement (prévoir un tube pour la sérologie et un tube pour la quantification d'ARN VIH-1). [A]
9. Si le biologiste estime qu'il y a une forte probabilité que la sérologie positive soit en rapport avec une infection VIH (index ELISA fortement positif), il est recommandé qu'il contacte le prescripteur pour demander la réalisation du second prélèvement (prévoir un tube pour la sérologie et un tube pour la quantification de l'ARN VIH-1) et lui demande d'adresser le patient d'emblée en consultation spécialisée sans attendre les résultats du second prélèvement. [AE]
10. Si le Western blot / Immunoblot est positif sur le 1^{er} prélèvement, il est recommandé d'adresser le patient d'emblée en consultation spécialisée, sans attendre le résultat de la sérologie et de la quantification de l'ARN VIH-1 sur le second prélèvement. [AE]

Cas particulier d'un ELISA positif et d'une recherche d'ARN VIH-1 négative :

11. Les situations présentées ci-dessous justifient de conserver la réalisation d'une sérologie ELISA sur le second prélèvement en sus de la quantification d'ARN VIH-1. Il peut s'agir de :
 - Un faux positif ELISA, et dans ce cas le Western blot / Immunoblot est négatif ou indéterminé et l'ARN VIH-1 indétectable. [A]
 - Une infection par le VIH traitée par ARV et non précisée, alors le Western blot / Immunoblot est positif ou indéterminé. Un dosage des ARV les plus couramment utilisés peut être réalisé sur le même prélèvement. [C]
 - Selon le contexte (TPE, PrEP), une recherche d'ADN VIH peut aider à conclure sur le statut de l'infection. [AE]
 - Une personne contrôlant naturellement l'infection (« HIV controller » cf. paragraphe 8.). [A]
 - Une infection par un virus VIH-1 de groupe non-M (cf. paragraphe 3.). [A]
 - Une infection par le VIH-2 (cf. paragraphe 4.). [A]
12. Pour les cas difficiles à interpréter, le biologiste se rapprochera du CNR VIH, laboratoire associé de Rouen (CNR.VIH@chu-rouen.fr).

Cas particuliers :

13. En cas de PrEP par cabotegravir à libération prolongée, il est nécessaire de faire un dépistage dans la semaine précédant l'initiation de la PrEP et un suivi sous PrEP par mesure de la charge

ARN VIH-1 plasmatique à 1 mois, 2 mois, 4 mois, 6 mois, puis tous les 4 mois, pour rechercher une éventuelle infection par le VIH-1. [C]

14. Lorsqu'une PCR ARN VIH est réalisée dans un contexte de dépistage, tout signal détectable est à contrôler rapidement (notamment dans les situations de PrEP et TPE). [AE]

Cas d'un TROD positif ou d'un autotest positif :

15. En cas de TROD positif, si l'identité de la personne a été authentifiée, l'analyse de confirmation est réalisée sur un seul prélèvement sanguin (2 tubes) et comprend :

- Une sérologie ELISA VIH combinée de 4^e génération,
- Un Western blot / Immunoblot VIH,
- Une quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique. [AE]

16. En cas d'autotest positif, et pour un TROD positif lorsque l'identité de la personne ne peut pas être vérifiée, le TROD / autotest ne peut remplacer le premier prélèvement. Dans ce cas, il est recommandé de faire :

Un 1^{er} prélèvement (2 tubes) avec :

- Une sérologie ELISA VIH combinée de 4^e génération,
- Un Western blot / Immunoblot VIH,
- Une quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique.

Un 2^e prélèvement avec le contrôle sérologique.

L'ARN VIH-1 plasmatique est réalisé d'emblée sur le 1^{er} prélèvement afin d'accélérer la prise en charge en cas de confirmation du diagnostic. [AE]

En cas de TROD ou d'autotest négatif :

17. Un résultat négatif de TROD ou d'auto-test ne peut être interprété en cas d'exposition au VIH dans les 3 mois précédents (risque de faux négatifs). [A]

2. Infections par les virus VIH-1 de groupe M

2.1. Épidémiologie

En termes de prévalence mondiale, le sous-type C est le plus représenté (47% des infections VIH en 2010-2015). Viennent ensuite les sous-types B et A (12% et 10%, respectivement), les CRF02_AG (8%) et CRF01_AE (5%), le sous-type G (5%) et le sous-type D (3%). 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 17% et à 23% si l'on ajoute les formes recombinantes uniques (URF) c'est-à-dire rapportées chez un seul individu ⁽⁴⁻⁶⁾.

En France, la proportion de sous-types B est majoritaire du fait de l'histoire de l'épidémie en Europe mais la proportion de sous-types non-B est en constante augmentation : elle représentait 43% de l'ensemble des cas d'infection notifiés en 2012 (InVS) et 36% des infections récentes sur la période 2012-2014 ⁽⁷⁾; elle était beaucoup plus élevée chez les personnes nées en Afrique subsaharienne que chez celles nées en France (81% versus 33%), et atteignait 25% chez les HSH ^(7,8). Des études complémentaires indiquent la poursuite de cette augmentation : elle atteint ainsi 44% chez les patients diagnostiqués lors de la primo-infection sur la période 2014-2016 ⁽⁹⁾, et 55% parmi les patients naïfs de traitement ARV et chroniquement infectés de l'étude Odyssee 2015/2016 ⁽¹⁰⁾. Toutes ces études montrent que la moitié des virus VIH-1 non-B isolés en France est la forme recombinante CRF02_AG, mais qu'il existe une diversité génétique de plus en plus importante.

2.2. Histoire naturelle et traitement selon le sous-type viral

L'évolution de la maladie en l'absence de traitement ARV ne semble pas différente en fonction du sous-type viral bien que quelques exceptions aient pu être observées. Une évolution plus rapide a été rapportée chez les patients infectés par un sous-type D ⁽¹¹⁾. Le sous-type D est très peu prévalent en France, mais est cependant retrouvé notamment parmi les HSH ^(7,12). Récemment, un variant B particulier circulant en Europe (pic de circulation entre 2008-2013), a été identifié comme associé à des charges virales 3 à 5 fois plus élevées et un déclin des lymphocytes T CD4 deux fois plus rapide ⁽¹³⁾. En France, des données récentes suggèrent que les patients diagnostiqués lors de la primo-infection avaient une charge virale initiale plus élevée lorsqu'ils étaient infectés par un variant CRF02_AG (5,83 versus 5,40 log₁₀ copies/mL)⁽⁹⁾. Bien que l'impact clinique et thérapeutique soit pour le moment limité, ces exemples illustrent une possible évolution de la physiopathologie à mesure que le virus évolue, comme c'est le cas pour d'autres infections virales (SARS-CoV-2, grippe...). Il est important de maintenir une veille viro-épidémiologique utilisant notamment les outils d'analyses phylogénétiques et d'identification de réseaux de transmission ⁽¹⁴⁾, et reposant sur la participation des biologistes aux systèmes de surveillance mis en place par le CNR et l'ANRS | MIE. Par l'utilisation des séquences génomiques virales, ces outils permettent d'identifier des populations à risque au sein desquelles une souche se propagerait plus rapidement et de détecter une souche résistante aux ARV. Cette surveillance permet de mettre en place des mesures de contrôle adaptées.

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 ^(15–20).

RECOMMANDATIONS

- 18.** Pour le suivi virologique d'une infection par un VIH-1 du groupe M, il est recommandé de réaliser :
- La quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique au diagnostic, puis sous traitement ARV à M1, M3, M6 après l'initiation des ARV puis tous les 6 mois et au changement de traitement. [A]
 - Le génotypage de résistance (séquençage des gènes de la transcriptase inverse, de la protéase, et de l'intégrase) au diagnostic et en cas d'échec virologique (cf. paragraphe 5). [A]
 - L'identification du sous-type viral à partir des analyses de séquences nucléotidiques du génome viral en utilisant la séquence obtenue lors des tests de génotype de résistance (<https://hivfrenchresistance.org/>). Il est recommandé d'obtenir ce génotypage dès le diagnostic ou lors de l'instauration du traitement ARV. [AE]

Les aspects concernant le risque de développement d'une résistance aux antirétroviraux et les tests de résistance sont abordés dans le paragraphe 5 « Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux ».

Les aspects thérapeutiques sont développés dans les chapitres dédiés au traitement antirétroviral de l'adulte, de l'enfant et de l'adolescent, et à la prise en charge de la grossesse chez les femmes VVIH.

Enfin les aspects concernant le suivi des PVVIH sont développés dans le chapitre dédié.

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

3.1. Épidémiologie

Cent quarante-quatre 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 avec une diminution significative sur la période 2003-2015 (0,12% [2003-2005], 0,11% [2006-2008], 0,09% [2009-2011] et 0,05% [2012-2015]) ^(21,22). Ces infections sont très majoritairement dépistées chez des personnes en lien avec le Cameroun, zone d'endémie VIH-1/O où elles représentent entre 0,6 et 1% de toutes les infections VIH ⁽²³⁾. Une dizaine de co-infections, sur-infections et formes recombinantes inter-groupes M et O ont par ailleurs été rapportées en France ^(3,24).

Les groupes N et P sont extrêmement rares ^(3,25), représentant dans le monde une vingtaine de cas pour le groupe N et 2 cas pour le groupe P, et ils ont tous été identifiés chez des patients d'origine camerounaise à l'exception d'un cas ⁽²⁶⁾.

3.2. Diagnostic et suivi virologiques

Les virus des groupes N et P ne semblent pas poser de problème diagnostique sérologique ^(3,21). L'amélioration des trousse ELISA de dépistage a réduit le risque d'échec de détection d'une infection par un VIH-1 groupe O ; mais quelques échecs de diagnostic ont toutefois été rapportés, surtout avec des tests rapides ou des tests n'incluant pas d'antigène spécifique du groupe O ⁽²⁷⁻²⁹⁾. 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'endémie (essentiellement le Cameroun) et pour leurs partenaires, ainsi que dans les situations de charge virale indétectable en l'absence de traitement, ou de dissociation immuno-virologique. L'identification des virus du groupe O est effectuée systématiquement dans le cadre de la surveillance virologique liée à la notification obligatoire (CNR VIH). Les biologistes sont donc fortement encouragés à y participer, car les patients peuvent bénéficier de l'information d'une infection par ces virus 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 commerciaux des firmes Abbott, Altona, Cepheid, Hologic, Roche. Leur fiabilité est satisfaisante, même si des discordances existent, parfois importantes comme avec la trousse Hologic ⁽³⁰⁻³³⁾. Pour cette raison et en cas de commercialisation de nouveaux tests, il est préférable de faire contrôler les résultats par un laboratoire spécialisé disposant de techniques spécifiques ou de trousse de référence adaptées, si aucune évaluation n'a été réalisée au préalable. À noter que cette amélioration des tests commerciaux de charge virale VIH-1 permettant désormais de quantifier également les virus VIH-1 de groupe O, rend paradoxalement la suspicion d'infection par ces variants plus difficile. Ainsi, lorsqu'il est impossible d'obtenir un génotype de résistance en raison d'une non amplification de l'échantillon, alors que la charge virale est élevée, une infection par virus du groupe O doit être suspectée.

3.3. Histoire naturelle et traitement

Deux études sur les VIH-1 groupe O (ORIVAO et DynaMO), viennent de démontrer i) que la charge virale initiale d'une infection par un VIH-1/O est inférieure de 1 log₁₀ copies/mL comparativement à celle d'une infection par un VIH-1/M, ii) que l'évolution vers la maladie est intermédiaire entre l'infection par un VIH-1/M et celle par un VIH-2, et iii) que la réponse immuno-virologique aux ARV est similaire entre les infections VIH-1/M et VIH-1/O mais la sensibilité des VIH-1/O aux ARV est différente de celle des VIH-1/M ^(34,35).

Des données sur trois cas d'infections par le groupe N ont montré une bonne réponse virologique aux traitements instaurés, et une émergence de résistance similaire entre le groupe N et le groupe M ^(3,36).

Les données sur un patient infecté par un VIH-1/P suivi pendant près de 10 ans ont montré une très bonne restauration immunitaire sous traitement, associée à une indétectabilité du virus ⁽³⁷⁾.

3.4. Indications de traitement pour les VIH-1 non-M

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.

3.5. Choix des antirétroviraux

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

- Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI) : les VIH-1/O sont sensibles à l'ensemble des ARV de cette classe ;
- Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (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 ⁽³⁸⁾. Le spectre d'activité de la doravirine (DOR) sur des mutants VIH-1/M portant la mutation Y181C isolée, pourrait présenter un intérêt particulier pour les VIH-1/O. Des études sont en cours pour confirmer ces points. Par ailleurs, on retrouve de manière polymorphique la mutation A98G associée à une sensibilité intermédiaire à la rilpivirine (RPV) ;
- Inhibiteurs de la protéase (IP) : le polymorphisme du gène de la protéase de ces virus est très important, avec plus de 34% des positions du gène impactées par des mutations ⁽³⁹⁾ sans que l'impact direct sur la réponse aux IP ne soit connu. Mais les données rapportées plaident en faveur d'une efficacité clinique des associations incluant les IP ⁽⁴⁰⁾, en particulier en première ligne ⁽³⁵⁾ ;
- Inhibiteurs de l'intégrase (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 ⁽⁴¹⁾. L'évaluation de l'impact de ce polymorphisme naturel (hors E157Q) par des tests phénotypiques a permis de conclure à l'efficacité du raltégravir (RAL) et du dolutégravir (DTG) ; des différences de sensibilité in vitro observées avec l'élvitégravir (EVG) conduisent à ne pas le recommander ⁽⁴²⁾. L'analyse de la sensibilité phénotypique aux INI les plus récents, bictégravir (BIC) et cabotégravir (CAB) a

confirmé une sensibilité des VIH-1/O au moins équivalente aux VIH-1/M, malgré une dispersion plus large de la CI50 pour le CAB par rapport au BIC ⁽⁴³⁾. Des données sur un petit nombre de patients ont également confirmé l'efficacité clinique des INI ^(38,40,44-46) ; En cas d'échec virologique, les mutations de résistance semblent identiques à celles des VIH-1/M ^(38,45) ;

- Inhibiteurs d'entrée :
 - Antagoniste de CCR5 : une seule étude a démontré la sensibilité des VIH-1 du groupe O au maraviroc (MVC) ⁽³⁸⁾, mais la détermination du tropisme, indispensable avant la prescription de cet ARV, n'est pas disponible en routine ;
 - Inhibiteur de fusion : les VIH-1/O sont sensibles à l'enfuvirtide, malgré la présence naturelle systématique de la mutation N42D et une grande variabilité de la réponse phénotypique in vitro des isolats à cet inhibiteur ⁽³⁾. Quelques patients ont été traités par enfuvirtide associé à des IP actifs avec une bonne efficacité virologique ⁽⁴⁷⁾ ;
 - Inhibiteur d'attachement fostemsavir (FTR) : les différents profils mutationnels présents dans la gp120 conduisent à la possible résistance génotypique d'une très grande partie des variants du groupe O ; seuls 5% des virus pourraient être sensibles du fait de l'absence de mutations associées à la résistance ; il convient donc de réaliser un séquençage de l'enveloppe virale si cet ARV est envisagé ⁽⁴⁸⁾ ;
 - Anticorps anti-CD4 ibalizumab : la seule évaluation in vitro sur une série restreinte d'isolats cliniques a montré une sensibilité des VIH-1/O à l'ibalizumab ⁽⁴⁹⁾.

Étant donné 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 ⁽⁴⁰⁾. 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 au CNR VIH.

3.5.2. 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 prendre en compte les mêmes recommandations de traitement ^(37,42,46,48).

Du fait des liens génétiques entre le groupe M et le groupe N, la prise en charge de ces infections est similaire, à l'exception de l'utilisation du fostemsavir pour lequel ce groupe présente une résistance génotypique naturelle ⁽⁴⁸⁾.

RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI VIROLOGIQUE D'UNE INFECTION VIH-1 NON-M (GROUPES O, N, ET P)

19. Une infection par un VIH-1 du groupe O, N, ou P doit être suspectée en cas de :

- Western blot VIH-1 atypique [A];

- Echec d'amplification pour le génotypage de résistance malgré un ARN VIH-1 plasmatique élevé [A];
 - Discordance clinico-biologique : taux de lymphocytes T CD4 bas, discordant d'un ARN VIH-1 plasmatique faible ou indétectable. [A]
- 20.** Une origine d'Afrique centrale ou un lien avec l'Afrique centrale peut être un argument épidémiologique supplémentaire pour orienter vers une infection par un groupe O, N, ou P. [AE]
- 21.** Pour le dépistage des VIH-1 non M :
- Les tests ELISA VIH combinés de 4^e génération sont adaptés. [A]
 - Certains tests rapides - TROD /autotests - pouvant être faussement négatifs pour le groupe O, une vigilance est nécessaire en fonction du tableau clinique et/ou d'un lien éventuel avec l'Afrique centrale. [AE]
 - Le Western blot VIH-1 est souvent atypique. [AE]
- 22.** En cas de suspicion d'une infection par un VIH-1 du groupe O, N, ou P, il est recommandé d'envoyer l'échantillon au CNR pour la réalisation de techniques diagnostiques spécifiques (CNR.VIH@chu-rouen.fr). [AE]
- 23.** Pour le suivi virologique d'une infection par un VIH-1 du groupe O, N, ou P, il est recommandé de réaliser :
- La quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique avec une trousse commerciale validée pour ces groupes et la réalisation du suivi avec cette même trousse commerciale. [AE]
 - Le génotypage de résistance au CNR. [AE]
- 24.** Pour le traitement d'une infection par un VIH-1 du groupe O, N, ou P, il est recommandé de :
- Ne pas utiliser certains antirétroviraux : les INNTI, l'elvitegravir, et le fostemsavir pour le groupe O ; le fostemsavir pour le groupe N [C];
 - Contacter le CNR pour discuter la stratégie thérapeutique (CNR.VIH@chu-rouen.fr). [AE]

4. Infection par le VIH-2

4.1. Épidémiologie

L'infection par le 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. Dans le monde, le nombre de personnes infectées par le VIH-2 est estimé entre 1 et 2 millions ⁽⁵⁰⁾. 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 ⁽⁵¹⁾. 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 étant les deux seuls groupes circulants ⁽⁵²⁾. Le groupe A est subdivisé en 2 sous-groupes A1 et A2 ⁽⁵³⁾.

Parmi les nouveaux diagnostics d'infection VIH en France, la proportion d'infection VIH-2 était de 1,4% des découvertes de séropositivité notifiées de 2015 à 2020, résultant dans la très grande majorité des cas d'une transmission hétérosexuelle et d'un lien épidémiologique avec l'Afrique de l'Ouest (54). La cohorte multicentrique Française ANRS | MIE VIH-2, initiée en 1994 a été interrompue en septembre 2022. Elle a regroupé la majorité des patients adultes infectés par le VIH-2 suivis en France jusqu'à 2019, puis ceux suivis dans les 33 centres ayant recruté et suivi le plus grand nombre de participants, y compris dans les 5 dernières années (soit 880 patients suivis pendant 10 ans en médiane).

4.2. Histoire naturelle

L'histoire naturelle de l'infection par le VIH-2 est connue par des études de cohortes prospectives qui ont été mises en place au Nord et au Sud : au Nord, la cohorte ANRS | MIE VIH-2, au Sud, la cohorte multicentrique leDEA ouest-africaine (WADA) et les cohortes de Caio en Guinée-Bissau, de Gambie et du Sénégal.

L'infection par le VIH-2 est considérée comme une infection rétrovirale dite « atténuée » en comparaison avec l'infection par VIH-1. Elle est caractérisée par :

- une progression plus lente, avec une pente de décroissance des lymphocytes T CD4 plus faible, en nombre absolu (-9 vs. -49 CD4/ μ L/an) et en pourcentage (0,4% vs. 0,9%/an) ^(55,56) ;
- un délai et un taux moindre d'événements SIDA respectivement de 14,3 ans vs. 6,2 ans en médiane et 5% vs. 33% à 5 ans ^(56,57);
- un taux de mortalité 5 fois plus faible décrit dans les cohortes de Guinée-Bissau et de Gambie, avec une durée médiane de survie de 15,6 vs. 8,2 ans ^(56,58,59);
- une proportion plus importante de patients non progressseurs à long terme (LTNP), d'un facteur 10 à 40 selon les études et les définitions. La proportion de LTNP est de 6% dans la cohorte Française ANRS | MIE VIH-2, vs. moins de 1% pour l'infection par le VIH-1 ; celle des patients HIV-2 Controllers (90% des charges virales <500 copies/mL) est de 9% et celle des Elite Controllers (nadir de CD4 >600/ μ L, pente stable des CD4 et dernière charge virale VIH-2 plasmatique <100 copies/mL) est de 8,8% vs. moins de 1% pour l'infection par le VIH-1 ⁽⁶⁰⁾;
- un niveau de réplication beaucoup plus faible : la charge virale plasmatique VIH-2 est 30 fois plus faible ^(61,62);

- un taux de transmission plus faible par voie sexuelle d'un facteur 12 ⁽⁶³⁾ et par voie materno-fœtale : 1-4% vs. 20-25% pour le VIH-1 (64). Néanmoins il n'est pas nul, et les recommandations validées pour la prévention de la transmission sexuelle du VIH-1 s'appliquent au VIH-2 ; la prévention de la TME est systématique et les recommandations sont précisées dans le chapitre « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant ».

L'infection par le VIH-2 est donc considérée comme une infection plus lentement évolutive que l'infection par le VIH-1. Cependant, toutes les manifestations cliniques observées au cours de l'infection par le VIH-1 ont été rapportées : infections opportunistes et néoplasies. Les marqueurs prédictifs de progression de la maladie et de décès sont les signes cliniques B et C du CDC, un nombre de lymphocytes T CD4 <500/μL, le pic de charge virale plasmatique et un âge >40 ans ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

Enfin, les infections par le VIH-2 sont très rarement diagnostiquées au moment de la primo-infection ^(65, 68, 69).

4.3. Diagnostic et suivi virologiques

Diagnostic : En France, devant tout nouveau diagnostic d'infection VIH, il est recommandé d'effectuer un test de différenciation entre VIH-1 et VIH-2 (si l'immunoblot ou le Western blot ne permettent pas de conclure sur la nature de l'infection) ⁽⁷⁰⁾. Cela est indispensable afin d'utiliser les tests de suivi virologique appropriés et spécifiques, et de choisir un traitement ARV adapté.

Charge virale : La quantification de l'ARN-VIH-2 plasmatique nécessite un test spécifique utilisant les amorces adaptées au génome du VIH-2. Il existe désormais une technique commerciale de RT-PCR en temps réel (Biocentric - Generic HIV2) avec un seuil de quantification de 40 copies/mL ⁽⁷¹⁾ qui n'est disponible que dans certains laboratoires spécialisés. La signification de la valeur de la charge virale VIH-2 est différente de celle du VIH-1. Dans la cohorte ANRS | MIE VIH-2, 76% des patients naïfs d'ARV présentent spontanément une charge virale inférieure au seuil de quantification. Chez les patients avec une charge virale détectable, la valeur médiane est de l'ordre de 3,1 log₁₀ copies/mL, soit 1 000 copies/mL. La fréquence de la détectabilité de la charge virale augmente avec la sévérité du déficit immunitaire (11% en cas de nombre de cellules CD4 >500/μL, 30% entre 350 et 500/μL, et 57% si <350/μL) et le stade évolutif de l'infection (8% au stade A des CDC versus 55% au stade C) ⁽⁷²⁾. 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 cellules T CD4 ⁽⁷³⁾.

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

- chez les patients asymptomatiques non traités, mesure de la charge virale plasmatique au moment du diagnostic puis au moins tous les 6 mois ;
- chez les patients traités, mesure de la charge virale plasmatique à 1, 3 et 6 mois après l'initiation ou le changement d'un traitement antirétroviral, puis tous les 3 mois si le nombre de cellules T CD4 est inférieur à 200/μL, tous les 6 mois s'il est supérieur à 500/μL, et tous les 3 à 6 mois en fonction de l'observance et des comorbidités s'il est compris entre 200 et 500/μL ;
- 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.

4.4. Double séropositivité VIH-1/VIH-2

Épidémiologie : Les doubles séropositivité 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 les deux virus co-circulent. La séroprévalence de ces doubles séropositivité parmi les nouveaux diagnostics d'infection VIH notifiés en France de 2003 à 2012 était de 0,1% ⁽⁵⁴⁾.

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

Histoire naturelle, traitement et suivi virologique : La progression de la double infection VIH-1/VIH-2 a été décrite comme moins rapide que celle de l'infection par le VIH-1 seul ⁽⁷⁴⁾. La prise en charge des doubles infections confirmées doit prendre en compte les particularités de l'infection par le VIH-2 et impose:

- un suivi des charges virales VIH-1 et VIH-2 par les techniques adaptées ;
- le choix d'ARV actifs sur les deux virus ⁽⁷⁵⁾.

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 le VIH-2 risque d'être méconnue et de ne pas être contrôlée en cas de traitement non optimal pour ce virus, source possible de sélection de mutations de résistance, particulièrement préoccupantes en raison du nombre limité d'options thérapeutiques.

4.5. Résistance du VIH-2

4.5.1. Sensibilité et résistance naturelles du VIH-2 aux antirétroviraux

Le VIH-2 présente une résistance naturelle ou une sensibilité diminuée à plusieurs ARV, ce qui limite fortement les choix thérapeutiques possibles.

- INTI : la sensibilité est identique à celle du VIH-1 pour l'ensemble des molécules de cette classe ⁽⁷⁶⁾ ;
- INNTI : il existe une résistance de classe du VIH-2 aux INNTI qu'il s'agisse des inhibiteurs de 1^{re} (efavirenz (EFV), nevirapine (NVP)) ou de 2^e génération (doravirine (DOR), etravirine (ETR), rilpivirine (RPV)) Cette classe d'ARV ne doit donc pas être utilisée ^(77,78) ;
- IP : les études de sensibilité phénotypique ont montré une moindre sensibilité du VIH-2 in vitro à l'atazanavir (ATV), l'amprénavir et au tipranavir. La sensibilité naturelle au lopinavir (LPV) et au darunavir (DRV) est similaire à celle de VIH-1 et ce sont donc ces IP qui doivent être privilégiés dans les choix thérapeutiques ^(79,80) ;
- INI : le VIH-2 est naturellement sensible à l'ensemble des INI, la sensibilité phénotypique des isolats cliniques étant similaire à celle de VIH-1 ⁽⁸¹⁻⁸⁴⁾ ;

- Inhibiteur du co-récepteur CCR5 : les déterminants génotypiques du tropisme du VIH-2 ont été identifiés au niveau de la boucle V3 et associés au tropisme phénotypique, autorisant la prédiction du tropisme CCR5 et/ou CXCR4 d'un isolat ⁽⁸⁵⁾. Le MVC est efficace in vitro sur les isolats ayant un tropisme pour CCR5 ⁽⁸⁶⁾ ;
- Inhibiteur de fusion : le VIH-2 est naturellement résistant à l'enfuvirtide ⁽⁷⁸⁾ ;
- Inhibiteur d'attachement : le VIH-2 est naturellement résistant au FTR ⁽⁸⁷⁾ ;
- Inhibiteur de capsid : les données actuelles montrent une augmentation d'un facteur 10 de la CI50 au lenacapavir (LEN) par rapport à VIH-1 ⁽⁸⁸⁾. Des études sont nécessaires pour évaluer l'impact clinique ;
- Inhibiteur post-attachement : le VIH-2 est sensible à l'anticorps monoclonal anti-CD4 ibalizumab ⁽⁸⁹⁾.

La prévalence de la résistance primaire du VIH-2 aux ARV est comprise entre 3,3 et 5,6% d'après les études menées en France, au Portugal, et en Côte-d'Ivoire ⁽⁹⁰⁻⁹³⁾. Ces chiffres montrent la nécessité de la surveillance de la résistance primaire, et font recommander la détermination systématique d'un génotype pré-thérapeutique (transcriptase inverse, protéase, intégrase) en cas de charge virale détectable.

4.5.2. Résistance sous traitement

- INTI : Les déterminants génotypiques de la résistance aux INTI sont identiques entre VIH-1 et VIH-2, cependant les voies de résistance empruntées sont différentes. 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 dans l'infection VIH-2 ⁽⁹⁴⁾. La mutation K65R est également présente en plus grande proportion à l'échec que dans l'infection VIH-1 ⁽⁹⁵⁾. En revanche, les mutations associées aux analogues de la thymidine (TAMs) sont rarement retrouvées ⁽⁹⁶⁾.
- IP : Des études de sélection in vitro ont montré que le polymorphisme naturel du gène de la protéase du VIH-2 pouvait accélérer le développement de la résistance aux différents IP ⁽⁹⁷⁾. In vivo, la sélection de la mutation V47A est très fréquente à l'échec d'un traitement incluant le LPV ⁽⁹⁸⁾. Les mutations V47A, I54M et I82F entraînent un niveau de résistance phénotypique élevé au LPV, ainsi qu'au DRV pour la mutation I54M ^(79,80,97,98). Ainsi, du fait du nombre limité d'IP actifs sur le VIH-2, l'impact du phénomène de résistance croisée est beaucoup plus important que dans l'infection par le VIH-1.
- INI : Des études phénotypiques in vitro ont montré que la résistance au RAL emprunte la même voie que celle identifiée dans l'infection VIH-1 (codons 143, 148 et 155) ⁽⁹⁹⁾. Les mutations N155H et G140S/Q148R entraînent une résistance comme pour le VIH-1. Inversement, la mutation Y143C n'induit pas de résistance majeure aux INI, sauf quand les mutations secondaires E92Q ou T97A sont présentes ⁽¹⁰⁰⁾. Récemment, un nouveau mécanisme de résistance aux INI a été identifié avec la sélection d'une insertion de 5 acides aminés après le codon 231 de l'intégrase ⁽¹⁰¹⁾. Le DTG et le BIC conservent une activité sur des virus mutés aux codons 143 et 155, mais celle-ci est diminuée pour les virus porteurs du double-mutant 140-148.

En cas d'échec thérapeutique, clinique, virologique ou immunologique, le choix des alternatives thérapeutiques est plus limité que pour le VIH-1 et doit reposer sur l'interprétation des résultats des tests de résistance génotypique par une équipe experte 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. La zidovudine (ZDV) peut être active en présence de la mutation K65R. La question du maintien de emtricitabine (FTC) ou lamivudine (3TC) en présence de la mutation M184V se pose de la même façon que pour le VIH-1 ;
- en ce qui concerne l'IP/r de relais, il n'existe que très peu de données disponibles. Le DRV peut être actif après un échec de première ligne incluant le LPV, en particulier en présence de la mutation V47A ;
- en cas d'échec aux INI de 1^{re} génération, les INI de 2^e génération peuvent être actifs sur certains profils de résistance. Dans cette situation, une bi-prise quotidienne est nécessaire afin d'obtenir des concentrations plasmatiques optimales comme pour le VIH-1 ;
- L'inhibiteur du corécepteur CCR5 peut être considéré dans le traitement de relais si la souche VIH-2 a un tropisme R5 ;
- Le foscarnet peut représenter une option thérapeutique de sauvetage : quelques cas de traitement de sauvetage utilisant une association INI + IP/r + 2 INTI dont la ZDV avec foscarnet IV et MVC en situation de multi-échec ont été publiés ⁽¹⁰²⁾ ;
- L'ibalizumab pourrait être envisagé pour le traitement de sauvetage des infections par des VIH-2 multirésistants. Quelques cas d'utilisation dans une gigathérapie de sauvetage ont été rapportés ⁽¹⁰³⁾.

Seuls des essais cliniques permettront d'évaluer la meilleure stratégie thérapeutique pour la prise en charge de cette infection et leur mise en place est fortement encouragée.

4.5.3. Tests génotypiques de résistance et test de tropisme

Les tests génotypiques de résistance spécifiques du VIH-2 (transcriptase inverse, protéase, intégrase) sont recommandés au moment du diagnostic si la charge virale plasmatique est supérieure à 50 copies/mL ; et en cas de charge virale détectable sous traitement.

Une liste de mutations associées à la résistance a été élaborée dans le cadre d'un consortium européen ⁽¹⁰⁴⁾ et un algorithme d'interprétation de la résistance est disponible sur le site de l'AC43 de l'ANRS (<https://hivfrenchresistance.org>). Si l'utilisation du MVC (antagoniste du corécepteur CCR5) est envisagée, un test génotypique de tropisme (séquençage de la boucle V3 de la glycoprotéine d'enveloppe de surface gp105) doit être effectué.

Ces tests de résistance et de tropisme sont réalisés au CNR VIH.

RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI VIROLOGIQUE D'UNE INFECTION VIH-2

25. Une infection par le VIH-2 doit être suspectée en cas de :

- Profil atypique d'un Western blot VIH-1 avec absence ou faible réactivité vis à vis des protéines spécifiques d'enveloppe (gp160, gp120). Test de différenciation positif ou douteux pour les anticorps anti-VIH-2 [A] ;
- Charge virale VIH-1 indétectable en absence de traitement antirétroviral [A] ;
- Argument épidémiologique : sujet originaire de la zone d'endémie de l'infection VIH-2 ou en lien avec cette zone d'endémie : Afrique de l'Ouest (en particulier Mali, Côte d'Ivoire, Sénégal, Cap Vert, Guinée Bissau, Gambie, Sierra Leone, Liberia), Mozambique, Angola. [A]

26. Pour faire le diagnostic d'une infection par le VIH-2, il est nécessaire d'avoir :

- Un test sérologique ELISA VIH positif (les tests combinés de 4^e génération détectent de façon simultanée les anticorps anti-VIH-1, anti-VIH-2 et l'antigène p24) [A];
- Et un test de confirmation de la présence d'anticorps spécifiques anti-VIH-2. En cas d'infection par le VIH-2, le profil du Western blot VIH-1 peut être atypique. Il est recommandé de réaliser un test de différenciation entre VIH-1 et VIH-2. Un Western blot spécifique du VIH-2 peut être réalisé en complément. [A]

27. Le bilan initial sera complété par des analyses de biologie moléculaire avec une quantification de l'ARN VIH-2 plasmatique. La charge virale VIH-2 plasmatique est fréquemment indétectable, y compris en l'absence de traitement ARV, et ne doit pas conduire à éliminer le diagnostic d'infection VIH-2. La quantification de l'ARN VIH-2 nécessite des techniques spécifiques réalisées uniquement dans des laboratoires spécialisés. [A]

28. En cas de suspicion de double infection VIH-1/VIH-2 sur les tests sérologiques, une quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique +/- PCR ADN VIH-1 cellulaire seront réalisées en complément. [A]

29. En cas de difficulté diagnostique d'une infection VIH-2, il est recommandé d'envoyer l'échantillon au CNR associé VIH-2 (Laboratoire de Virologie de l'hôpital Bichat). [AE]

30. Pour le suivi virologique d'une infection par le VIH-2, il est recommandé de réaliser une quantification de l'ARN VIH-2 plasmatique (technique spécifique réalisée dans des laboratoires spécialisés). Celle-ci est fréquemment inférieure au seuil y compris en l'absence de traitement antirétroviral. En cas de positivité, la signification de la valeur de la charge virale est différente de celle du VIH-1. [A]

31. Il est recommandé de réaliser un génotypage de résistance, spécifique du VIH-2, en cas de charge virale plasmatique détectable au diagnostic, et en cas d'échec virologique (envoi au CNR associé VIH-2). [A]

32. Le VIH-2 présente des spécificités en termes de sensibilités aux ARV :

- Résistance naturelle à tous les INNTI, à l'IP ATV, et aux inhibiteurs d'entrée enfuvirtide et fostemsavir [A];
- Sensibilité aux INTI, aux INI, aux IP DRV et LPV, et aux inhibiteurs d'entrée MVC et ibalizumab [A];

- Sensibilité faiblement diminuée pour le lenacapavir in vitro, impact clinique à déterminer. [C]
- 33.** Il est recommandé d'interagir avec le CNR VIH-2 pour les adaptations de traitement en cas d'échec virologique. [AE]
 - 34.** Pour confirmer une éventuelle double infection VIH-1/VIH-2, suspectée sur les tests sérologiques, il est recommandé d'effectuer un diagnostic par biologie moléculaire : charge virale ARN plasmatique, et/ou PCR ADN cellulaire, pour le VIH-1 et le VIH-2. [A]
 - 35.** En cas de double infection VIH1/VIH-2, le suivi virologique sera effectué par charge virale ARN plasmatique VIH-1 et VIH-2 selon les mêmes indications que la mono-infection. [A]
 - 36.** En cas d'échec virologique, il est recommandé de réaliser des tests génotypiques de résistance spécifiques pour VIH-1 et VIH-2. [A]
 - 37.** Le traitement ARV devra être actif sur les 2 virus. [A]

5. Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux

5.1. Mécanismes de la résistance du VIH-1 aux antirétroviraux

La résistance est liée à la sélection de variants comportant des mutations dans les gènes cibles des ARV lorsque la réplication virale persiste en présence du traitement ARV. La sélection de mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques (concentrations suboptimales consécutives à des difficultés d'observance ou des interactions médicamenteuses), de la puissance du traitement antiviral et de la barrière génétique du virus vis-à-vis des différents ARV, c'est-à-dire du nombre de mutations qui rendent le virus résistant ou de la vitesse de sélection de celles-ci. Certaines mutations sont sélectionnées par l'ARV lui-même, d'autres sont apparues sous la pression de sélection d'un autre inhibiteur de la même classe thérapeutique, prescrit antérieurement et entraînent une résistance croisée à celui-ci. Le polymorphisme des VIH-1 notamment des sous-types non-B a une influence sur la sensibilité et l'acquisition de mutations de résistance aux différentes classes d'ARV.

La diversité des mutations et de leurs associations nécessite pour leur interprétation de recourir à des algorithmes complexes vis-à-vis de chaque ARV. En France, l'algorithme d'interprétation couramment utilisé est celui de l'ANRS-MIE (<http://www.hivfrenchresistance.org>), adapté régulièrement au regard des nouvelles connaissances.

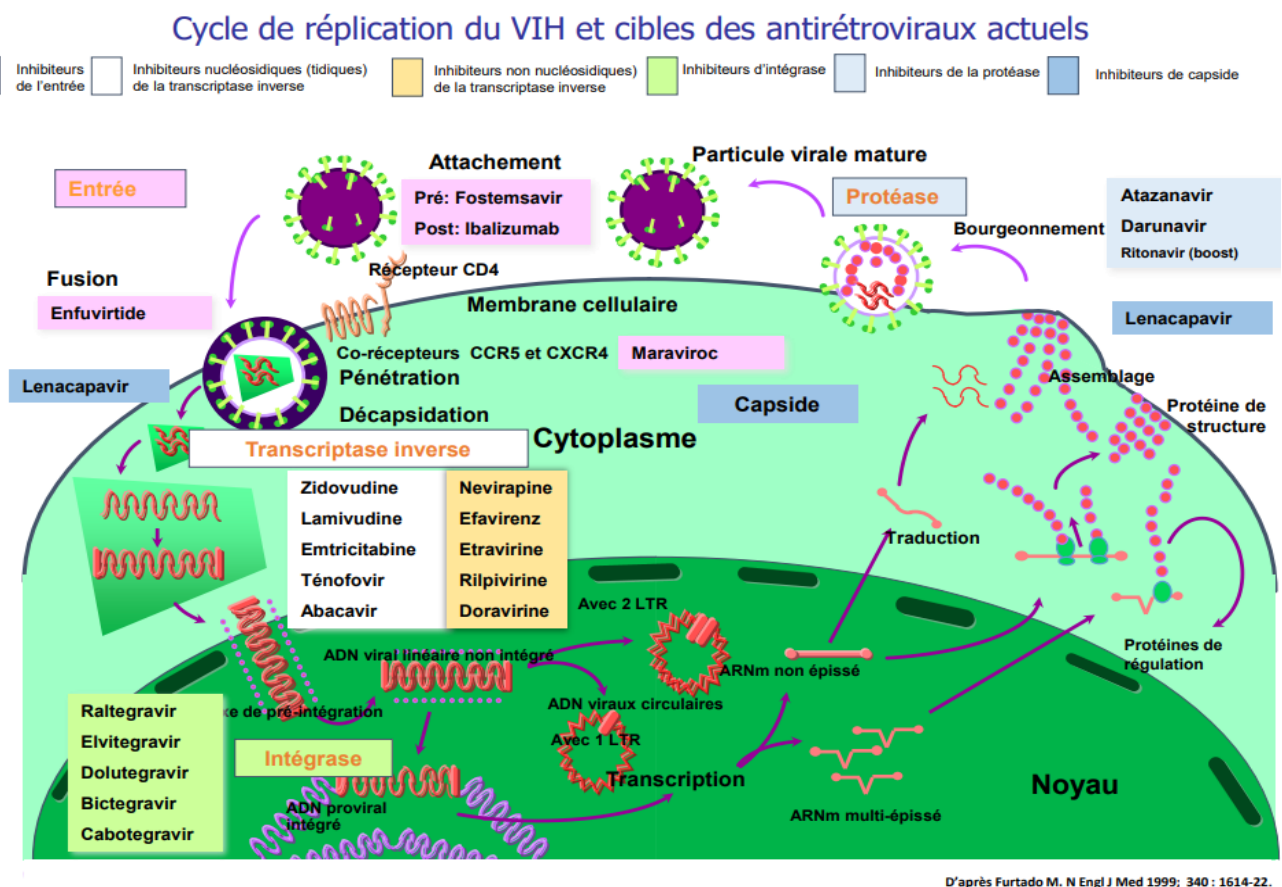


Figure 2 : Cycle de réplication du VIH et cibles des antirétroviraux actuels

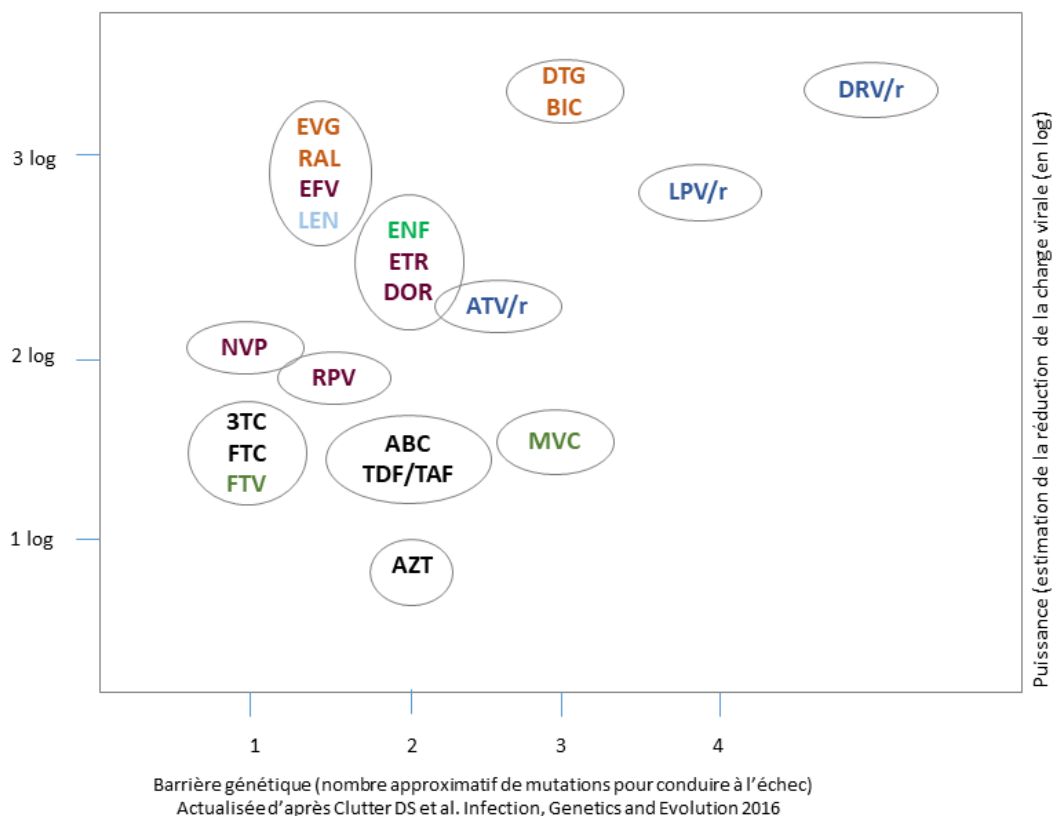


Figure 3 : Puissance des antirétroviraux et barrière génétique du VIH à la résistance

5.1.1. Inhibiteur de l'attachement au CD4 : fostemsavir

Le FTR est une prodrogue rapidement hydrolysée en temsavir actif et destinée à la voie orale. Il s'agit d'un nouvel inhibiteur d'attachement qui se lie à la glycoprotéine d'enveloppe de surface gp120, au niveau de la région du site de liaison au CD4, et stabilise sa conformation dans une configuration non reconnue par le récepteur cellulaire CD4 et interfère ainsi sur l'attachement du VIH à la cellule ⁽¹⁰⁵⁾. Il est actif sur les virus de tropisme CCR5, CXCR4 et dual-tropic ⁽⁸⁰⁾. Il existe une grande variabilité de la sensibilité phénotypique au temsavir, les VIH-1 du sous-type CRF01_AE (groupe M) sont naturellement résistants ⁽¹⁰⁶⁾. Plusieurs substitutions dans la gp120 ont été identifiées comme augmentant le niveau de résistance au temsavir, il s'agit des mutations S375H/I/M/N/T, M426L/P, M434I/K, M475I ⁽¹⁰⁷⁾. Ces mutations peuvent être polymorphiques ou sélectionnées à l'échec.

Chez des patients en échec lourdement prétraités, la réponse virologique à S96 ne semble pas prédite par la présence des polymorphismes de la gp120 à J0, ni par la CI50 du temsavir à J0, ni par le sous-type viral (à l'exception du sous-type CRF01_AE) ⁽¹⁰⁷⁻¹¹⁰⁾.

5.1.2. Inhibiteur d'entrée post-attachement : ibalizumab

L'ibalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD4 qui se lie au 2^e domaine extra-cellulaire du récepteur CD4. La fixation de cet anticorps empêche les changements conformationnels normalement induits par l'interaction gp120/CD4 avant la fixation au co-récepteur. Il s'agit donc d'un inhibiteur post-attachement. Le niveau de résistance à l'ibalizumab s'exprime par une augmentation

de la C150, mais également par une diminution du pourcentage maximal d'inhibition. Il a été montré que le niveau de résistance à l'ibalizumab était associé à une perte du nombre de sites de N-glycosylation dans la région variable 5 (V5) de la gp120 ⁽¹¹¹⁾. Dans les échecs des essais de phase 3 d'ibalizumab, la longueur de la boucle variable 2 (V2) de la gp120, a été associée au risque d'échec du traitement de sauvetage à base d'ibalizumab ⁽¹¹²⁾. L'ibalizumab est actif sur tous les sous-types de VIH-1 groupe M ⁽¹¹³⁾.

5.1.3. Antagoniste du CCR5 : maraviroc

Le MVC se fixe sur la seconde boucle extracellulaire de la protéine à 7 domaines transmembranaires CCR5, empêchant donc l'attachement de la gp120 virale au co-récepteur CCR5. Les déterminants génotypiques du tropisme sont situés dans la boucle V3 de la gp120, hautement variable. Actuellement, les règles d'interprétation génotypique du tropisme en fonction de la séquence de la V3 ont été validées pour les sous types B, C, D, CRF01_AE et CRF02_AG. Pour les autres sous-types non-B, l'utilisation des règles du sous-type B permet de détecter les souches X4 avec une bonne sensibilité mais avec une spécificité moindre.

Plusieurs mécanismes d'échappement viral aux antagonistes de CCR5 ont été décrits, incluant soit l'émergence d'une sous-population X4 qui était minoritaire au moment de l'instauration du traitement, le cas le plus fréquent, soit l'émergence de virus R5 résistants à l'antagoniste de CCR5 ^(114,115). Actuellement, les mutations de résistance des virus R5 ne sont pas clairement identifiées. En cas d'échec par émergence d'un virus de tropisme X4, le virus R5 redevient majoritaire à l'arrêt du MVC ⁽¹¹⁶⁾. Des données complémentaires associant des analyses génotypiques et phénotypiques sont nécessaires pour mieux analyser les déterminants de la résistance à cette classe d'inhibiteurs.

5.1.4. Inhibiteur de fusion : enfuvirtide

L'inhibiteur de fusion, enfuvirtide, est un peptide de 36 acides aminés mimant la séquence HR2 de la glycoprotéine de fusion gp41. Le VIH a une très faible barrière génétique à la résistance à l'enfuvirtide, les mutations associées à la résistance sont situées dans une zone très limitée du génome viral, correspondant aux acides aminés 36 à 45, situés dans la région HR1 de la gp41 ^(117,118).

A ce jour, il n'a pas été démontré de résistance croisée entre les différents inhibiteurs d'entrée temsavir, ibalizumab, enfuvirtide et MVC ⁽¹¹⁹⁾.

5.1.5. Analogues nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Les INTI bloquent la transcriptase inverse. Ce sont des dérivés des nucléosides naturels. Ils peuvent être considérés comme des prodrogues car ils subissent une phosphorylation intracellulaire conduisant au dérivé actif sur la transcriptase inverse. Ils agissent essentiellement par compétition avec les nucléosides naturels en bloquant la synthèse de l'ADN viral à partir de l'ARN viral par la transcriptase inverse. Ils sont appelés « terminateurs de chaîne » en raison de l'absence de radical 3'OH pour fixer de nouveaux nucléotides.

La résistance aux INTI est un phénomène complexe et permet de comprendre la résistance croisée entre INTI ⁽¹²⁰⁾. Deux principaux mécanismes sont impliqués dans la résistance aux INTI ⁽¹²¹⁾.

Le premier correspond à l'excision de l'analogue nucléosidique déjà incorporé, ou pyrophosphorolyse, et est conféré par les mutations appelées "thymidine analog mutations" (TAM). Les TAMs, au nombre de six (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F and K219Q/E) sont sélectionnées séquentiellement par les analogues de la thymidine, ZDV et stavudine (d4T), mais elles sont impliquées dans la résistance à tous les INTI, à l'exception de 3TC et FTC. Le degré de résistance croisée dépend de l'INTI considéré et du nombre de TAMs sélectionnées.

Il existe deux profils de TAMs : le premier comprend les mutations M41L, L210W et T215Y, le second les mutations D67N, K70R, T215F et K219Q/E.

- Le premier profil est deux fois plus fréquent que le second et est associé à un niveau élevé de résistance à la ZDV et à la plupart des autres INTI, y compris l'abacavir (ABC) et le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) / ténofovir alafénamide (TAF).
- Le second profil est associé à des niveaux inférieurs de résistance.

Le second mécanisme de résistance aux INTI correspond à la diminution de l'incorporation des analogues de nucléosides ou nucléotides au profit de nucléotides naturels. Ce mécanisme est observé avec certaines mutations spécifiques (K65R, L74V, Q151M et M184V). La mutation K65R/N/E est sélectionnée par le TDF ou le TAF, la mutation L74V par l'ABC et la mutation M184V par FTC ou 3TC. Chez les patients en échec de trithérapie infectés par un virus de sous-type C, la sélection de la mutation K65R est plus rapide en raison d'un motif spécifique aux codons 64-65-66 ⁽¹²²⁾.

Le profil "multidrug resistance" ou MDR relève du dernier mécanisme et est composé des mutations A62V, V75I, F77L, F116Y et Q151M, ou l'insertion 69S sur le gène de la transcriptase inverse. Il est sélectionné après plusieurs lignes de traitement comprenant des INTI. Ce profil est devenu extrêmement rare en raison de la puissance et de la barrière génétique de résistance élevée du virus pour les nouvelles associations d'ARV.

5.1.6. Inhibiteurs de translocation

L'islatravir (ISL) est le premier inhibiteur de la translocation. Son action prolongée, sa structure et son mécanisme d'action le distinguent dans la classe des INTI. L'islatravir est un analogue de l'adénosine (4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine) qui inhibe la translocation, arrête la chaîne d'élongation et empêche l'incorporation de nucléotides. Le groupe 2-fluoro contribue à sa longue demi-vie intracellulaire (> 50h) en réduisant la désamination.

Sur le plan de la résistance, le profil sélectionné in vitro est celui des mutations M184I et M184V, réduisant la sensibilité à l'ISL de 3,9 et 10 fois. Les mutations aux analogues de la thymidine (TAMs) et l'insertion 69S diminuent la sensibilité à l'ISL mais l'activité de l'ISL reste supérieure à celle des autres INTI par rapport à un virus sauvage. Les mutations K65R, L74V, et Q151M augmentent la sensibilité à l'ISL ⁽¹²³⁾.

5.1.7. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

La résistance aux INNTI se caractérise par la sélection de mutations situées au niveau de leur site de fixation, dans la poche hydrophobe de la transcriptase inverse, à distance du site actif de l'ADN polymérase. Le VIH-1 présente une faible barrière génétique à la résistance aux inhibiteurs de première génération (EFV et NVP) et une résistance croisée élevée entre eux avec les mutations K103N, Y188L principalement sélectionnées par l'EFV et la mutation Y181C, par la névirapine. La

mutation V106M, sélectionnée de manière préférentielle lors d'exposition des virus de sous-type C à l'EFV, entraîne une résistance de haut niveau aux INNTI de première génération ⁽¹²⁴⁾.

Les inhibiteurs de seconde génération (de la famille des DAPY), comme la RPV et l'ETR sont actifs sur certains virus résistants aux INNTI de 1^{re} génération, notamment ceux porteurs de la mutation K103N. A l'échec, la mutation la plus fréquemment sélectionnée sous RPV est la E138K. Le polymorphisme E138A prévalent jusqu'à 4% impacte également la réponse virologique. Le VIH présente une barrière génétique un peu plus élevée vis-à-vis de l'ETR, mais est aussi impactée par les mutations présentes sur le codon 138 et la mutation Y181C/I/V. Un niveau très élevé de résistance croisée existe entre ETR et RPV.

En ce qui concerne la résistance aux INNTI de deuxième génération, plusieurs mutations de polymorphisme de la transcriptase inverse sont impliquées dans le score de résistance établi pour ces molécules (positions 90, 98, 106, 138 et 179). Environ 10% des virus de sous-types non-B ont au moins une mutation impliquée dans ce score ⁽¹²⁵⁾. La mutation E138A, conférant une résistance à l'ETR et à la RPV, est présente chez 4% des virus non-B versus 2% des virus B ⁽¹²⁵⁾.

La DOR est le tout dernier INNTI avec un profil de résistance particulier, différent de celui observé avec les autres inhibiteurs de la même classe. Les mutations sélectionnées les plus fréquentes sont les suivantes V106A/M et F227C/L/V, sans émergence et sans impact des mutations classiques comme K103N, Y181C ou G190A. La mutation polymorphique V106I isolée ne semble pas avoir d'impact sur la résistance à la DOR. Chez les patients prétraités et en échec d'INNTI, la résistance à la DOR est plus faible qu'avec les autres INNTI (18,1% vs. 36,5% pour la NVP, 51,7% pour l'EFV, 23,1% pour l'ETR, 55,6% pour la RPV) ^(126,127).

5.1.8. Inhibiteurs de l'intégrase (INI)

Certaines mutations polymorphiques comme la T97A ou la E157Q impactent la sensibilité aux INI de 1^{re} génération (RAL ou EVG). Le polymorphisme E157Q est présent chez 1 à 5% des patients naïfs de traitement majoritairement chez les virus de sous type non-B ⁽¹²⁸⁾.

Le VIH présente une faible barrière génétique à la résistance aux INI de 1^{re} génération et il existe une résistance croisée très élevée entre ces molécules ⁽¹²⁹⁾. Les mutations majeures de résistance sont situées aux codons 143, 148 et 155 de l'intégrase, souvent accompagnées de mutations secondaires permettant de restaurer la capacité répliquative virale (codons 92, 97 et 140) ⁽¹³⁰⁾. Les INI de 2^e génération, DTG et BIC, sont actifs sur certains virus résistants au RAL ou à l'EVG, en particulier sur ceux ayant les profils génotypiques 143 ou 155 ⁽¹³¹⁾. L'activité de DTG et BIC sur les virus double-mutants 140-148 est fortement réduite avec cependant une grande variabilité ⁽¹³²⁾.

Le VIH présente une barrière génétique élevée à la résistance aux INI de 2^e génération. En effet, aucune mutation de résistance n'a été sélectionnée en cas d'échec dans les essais de 1^{re} ligne évaluant DTG ou BIC comme 3^e agent d'une trithérapie. De très rares cas rapportent l'émergence d'une mutation de résistance chez les patients en échec d'une 1^{re} ligne de traitement comprenant DTG ou BIC ^(133,134). La mutation signature en cas d'échec aux INI de 2^e génération est la mutation R263K ^(133,134), montrant un changement de niveau de résistance phénotypique peu élevé pour DTG avec une capacité répliquative très faible ⁽¹³³⁾. Un polymorphisme au codon 157 de l'intégrase, E157Q, a un impact sur la sensibilité phénotypique aux INI de 1^{re} génération, mais sa présence n'impacte pas l'activité des INI de 2^e génération (DTG et BIC) ⁽¹²⁸⁾. La fréquence de ce polymorphisme chez les patients naïfs d'ARV est de 1,7% pour les virus de sous-type B et de 5,6% pour les virus CRF02_AG ⁽¹²⁸⁾.

Le CAB a une structure très proche de celle du DTG et du BIC, entraînant une résistance croisée entre les INI de 2^e génération. Le CAB est formulé en long-acting (CAB-LP) permettant son administration en une seule injection intramusculaire tous les 2 mois en association avec une injection de RPV-LP. La barrière génétique à la résistance du VIH vis-à-vis du CAB est plus faible que celle de DTG et BIC. En effet, dans les rares échecs à CAB, il y a une émergence de mutations de résistance aux INI dans la quasi-totalité des cas ⁽¹³⁵⁾. De plus, les niveaux de résistance des virus mutants sur la position 148 sont plus élevés pour CAB que pour DTG et BIC ⁽¹³⁶⁾. Le sous-type viral A6/A1 a été identifié comme facteur de risque d'échec (OR = 6,59 ; IC95% : 1,82-25,26) dans l'analyse multivariée réalisée à S48 évaluant la bithérapie CAB-LP + RPV-LP chez des patients naïfs ⁽¹³⁷⁾. Il a été montré que la présence de la substitution L74I dans une intégrase de sous-type A1/A6 n'entraîne pas de modification de la susceptibilité phénotypique à CAB ⁽¹³⁸⁾. Cependant, in vitro la présence de L74I entraîne une augmentation de la capacité répliquative virale quand ce polymorphisme est associé à certaines mutations de résistance aux INI ⁽¹³⁹⁾.

5.1.9. Inhibiteurs de protéase (IP)

La résistance aux IP est un mécanisme graduel résultant de la sélection de mutations dites primaires (ou majeures) et secondaires (ou mineures). Les mutations primaires sont généralement sélectionnées les premières en cas d'échec et diminuent la liaison des IP à la protéase virale, elles sont spécifiques d'un IP donné et entraînent une augmentation importante du niveau de résistance phénotypique. Les mutations secondaires, soit font partie du polymorphisme génétique de la protéase virale, soit apparaissent plus tardivement. Elles contribuent également à la résistance, mais plus faiblement que les mutations primaires, et surtout elles permettent la restauration de la capacité répliquative virale fortement impactée par la présence des mutations primaires. Du fait de son polymorphisme naturel, le gène de la protéase des sous-types non-B peut présenter à certaines positions des acides aminés impliqués dans le score de résistance établi pour ces molécules (positions 10, 11, 16, 20, 60, 63, 71 et 89). Cependant, aucun impact virologique ou immunologique du sous-type viral n'a été démontré chez les patients traités ⁽¹⁴⁰⁾.

Les IP sont les antirétroviraux pour lesquels le VIH présente la barrière génétique la plus élevée à la résistance. Parmi les IP de 1^{re} génération, qui ne sont plus utilisés aujourd'hui, le niveau de résistance croisée était relativement élevé. L'ATV utilisé avec un boost de ritonavir (ATV/r) nécessite l'accumulation d'au moins 3 mutations dont certaines sont communes à la résistance au LPV, ce qui implique une certaine résistance croisée. Les mutations majeures à ATV sont : I50L, I84V et N88S ⁽¹⁴¹⁾.

Avec le DRV, IP de dernière génération, la sélection de mutations de résistance en cas d'échec est très rare, témoignant de la barrière génétique du VIH la plus élevée dans la classe des IP. La réponse au DRV est corrélée au nombre de mutations présentes, avec un impact négatif de la I47V, I50V, I54M, L76V et I84V, et un impact positif d'autres mutations comme la V82A ⁽¹⁴²⁾. La résistance varie en fonction de la concentration obtenue en une prise par jour ou en 2 prises par jour, avec respectivement la présence d'au moins 2 ou 4 mutations ⁽¹⁴³⁾.

5.1.10. Inhibiteurs de capsid

Le lénacapavir (LEN) est un inhibiteur de la capsid du VIH, actif contre tous les sous-types viraux, ciblant plusieurs étapes du cycle de réplication ^(48,144). Il stabilise la capsid en favorisant des interactions distales intra- et inter-hexamères, ce qui inhibe le désassemblage fonctionnel de celle-ci

⁽¹⁴⁴⁾. De plus, il interfère avec les cofacteurs cellulaires du VIH Nup153 et CPSF6 qui interviennent dans l'import nucléaire et l'intégration directe dans les régions riches en gènes de la chromatine ⁽¹⁴⁴⁾.

Les études de pression de sélection in vitro ont identifié 7 mutations dans la capsid entrainant une augmentation du niveau de résistance phénotypique : L56I, M66I, Q67H, K70N, N74S/D, T107N ⁽⁸⁸⁾. Aucune de ces sept mutations n'a été observée dans l'analyse de 1500 séquences issues de PVVIH infectés par différents sous-types de VIH-1 et naïfs de LEN. Il n'y a donc pas d'impact du polymorphisme de la capsid sur l'efficacité du LEN et pas d'intérêt à séquencer le gène de la capsid avant l'instauration d'un traitement par LEN. Dans l'essai mené chez les patients VIH naïfs d'antirétroviraux, une émergence de mutations dans la capsid a été observée chez 2 patients sur 5 en échec (Q67H et Q67H+K70R) ⁽¹⁴⁵⁾. Les analyses en cours des échecs (n=21/72) de l'essai conduit chez les patients VIH multi-traités porteurs d'un virus multirésistant ont mis en évidence l'apparition des mutations M66I, Q67H/K/N, K70H/N/R/S, N74D/H/S, A105S/T et T107A/C/N chez 8 patients ⁽¹⁴⁶⁾. Les mutations M66I et Q67H induisent un encombrement stérique, alors que la mutation N74D introduit des répulsions électrostatiques qui compromettent les interactions de liaison hydrogène ⁽¹⁴⁷⁾.

Il n'existe pas de résistance croisée entre le LEN et les IP in vitro, ni entre le LEN et les différentes classes d'inhibiteurs d'entrée ⁽¹⁴⁸⁾.

5.2. Les tests de résistance du VIH

5.2.1. Tests génotypiques

Les tests génotypiques analysent les séquences des gènes viraux dont les protéines sont ciblées par les ARVs. Ce sont les gènes codant pour la synthèse des enzymes permettant la réplication virale : reverse-transcriptase ou transcriptase inverse (RT), protéase (PR) et intégrase (IN), ainsi qu'une partie du gène codant l'enveloppe virale et dans un proche avenir d'une partie du gène codant la capsid.

Deux technologies de séquençage sont actuellement utilisées :

La technique standard « Sanger » qui détecte les populations virales mutées dès qu'elles représentent plus de 15-20% de la population circulante,

La technique de séquençage à haut-débit (SHD) aussi appelée NGS (next-generation sequencing) ou UDS (ultra-deep sequencing) qui permet la détection des populations virales minoritaires avec une sensibilité d'au moins 1%.

Le séquençage du génome complet est actuellement réservé à la recherche.

Le séquençage Sanger est effectué après amplification par PCR des gènes d'intérêt de la population virale. L'analyse des séquences est ensuite réalisée à l'aide de logiciels traduisant les codons d'acides nucléiques en acides aminés, ce qui permet d'objectiver la présence de mutations. La lecture s'effectue en comparant la séquence étudiée par rapport à une séquence de référence (virus «sauvage»), en portant une attention particulière à chaque position connue comme associée à une mutation de résistance. La population virale n'est pas homogène (quasi-espèce virale) et il peut être déterminé pour chaque position une population sauvage, mutée ou mixte.

Le SHD permet de déterminer la fréquence de chaque mutation au sein de la population virale. Cette approche nécessite des compétences spécifiques pour l'analyse des données et la validation d'un seuil cliniquement pertinent pour la prise en compte des mutations minoritaires.

La technique de séquençage Sanger est la plus utilisée, mais des techniques de SHD développées dans les laboratoires ou bien par des industriels sont disponibles. Certains équipements et trousseaux commerciaux permettent de séquencer le gène pol (codant l'ensemble des enzymes virales) avec une automatisation partielle et une analyse intégrée des données de séquence.

Le séquençage de résistance peut être effectué sur ARN viral en cas de charge virale >50 copies/mL dans le sang ou le liquide cérébro-spinal (LCS) ou bien sur ADN viral associé aux cellules mononucléées du sang périphérique lorsque la charge virale plasmatique est faible ou indétectable. L'indication et l'interprétation du génotype sur ADN sont détaillées plus loin. En cas de charge virale <500 copies/mL, l'amplification des différents gènes de l'ARN viral peut être mise en défaut ou ne pas refléter l'ensemble des populations virales circulantes ⁽¹⁴⁹⁾.

Les laboratoires de virologie utilisent les techniques de séquençage de leur choix. Le groupe Résistance AC43 de l'ANRS-MIE a publié une méthode consensus détaillant les réactifs et les protocoles sur le site <http://www.hivfrenchresistance.org>. Un contrôle de qualité annuel a été instauré par ce groupe dès 2001 avec un rôle pédagogique démontré par l'amélioration des performances au cours du temps ⁽¹⁵⁰⁾. Actuellement, il est réalisé sous l'égide du CNR.

Les résultats des tests génotypiques sont habituellement présentés par des logiciels auxquels les règles d'interprétation ont été transmises. Ces règles reposent sur des algorithmes cliniquement validés, établis grâce à des études de corrélation entre le profil de mutations et la réponse virologique vis-à-vis de l'antirétroviral étudié ⁽¹⁵¹⁾. Le groupe Résistance AC43 de l'ANRS-MIE a établi un algorithme qui est réévalué tous les 6 à 12 mois en fonction des données publiées d'études cliniques et/ou virologiques. Celui-ci est disponible sur le site <http://www.hivfrenchresistance.org>, d'autres algorithmes sont disponibles également en ligne (par exemple <https://hivdb.stanford.edu>).

A l'aide de ces règles, une indication de « résistance », « résistance possible » ou « absence d'évidence de résistance » est exprimée pour chaque ARV. Ces algorithmes évoluant dans le temps grâce aux données in vitro et aux études cliniques publiées, il est recommandé d'effectuer une nouvelle interprétation d'un génotype antérieur avec l'algorithme le plus récent ⁽¹⁵²⁾.

Par ailleurs, en raison de la dynamique des quasi-espèces virales et de l'archivage des mutations dans les cellules réservoirs chez un même individu, des études ont montré qu'il y avait un intérêt à établir un « génotype cumulé » (c'est-à-dire additionnant toutes les mutations présentes au dernier test à celles antérieurement identifiées). Ceci est particulièrement démontré pour les INNTI, mais aussi pour certains INTI ^(153,154).

Les séquences obtenues permettent aussi la détermination du sous-type viral.

5.2.2. Tests de détermination du tropisme

Les tests de tropisme largement disponibles, et actuellement utilisés, sont des tests génotypiques visant à prédire la capacité du virus à utiliser CCR5 et/ou CXCR4 comme co-récepteur d'entrée. Ils sont basés sur l'analyse de la séquence de la région hypervariable V3 de la gp120 du virus du patient. L'analyse de V3 peut être réalisée à partir de l'ARN VIH du plasma ou du LCS, ou de l'ADN VIH des cellules sanguines en cas de charges virales plasmatiques faibles ou indétectables. Les déterminants du tropisme VIH siègent principalement au niveau de cette boucle V3 et différents systèmes d'interprétation sont disponibles en ligne ⁽¹⁵⁵⁾. L'algorithme Geno2Pheno a été validé avec des paramètres différents en fonction des sous-types. Le groupe Résistance de l'AC43 ANRS-MIE a validé cet algorithme pour les VIH-1 de sous-type B et C. D'autres règles d'interprétation sont proposées pour les autres sous-types non-B pour pallier un manque de sensibilité (sous-type CRF02_AG) ou de

spécificité (sous-types D et A) (<http://www.hivfrenchresistance.org>). Des approches basées sur un séquençage plus large du gène de l'enveloppe virale pourraient améliorer la prédiction génotypique du tropisme pour certains sous-types.

5.2.3. Tests phénotypiques

Les tests phénotypiques de résistance ne sont utilisés actuellement que dans le cadre de protocoles de recherche.

Les tests phénotypiques de détermination du tropisme sont réalisés par les laboratoires de référence (VIH-1 Toulouse, VIH-2 Bichat). Ils permettent de déterminer la capacité du virus à utiliser CCR5 et/ou CXCR4 comme corécepteur d'entrée à l'aide de tests in vitro. La détermination du tropisme par méthode phénotypique est une technique de référence qui n'est pas recommandée en première intention en raison de sa disponibilité limitée. Elle peut néanmoins être utilisée pour des virus de sous-type non-B dans des cas particuliers. En l'absence de mutation de résistance bien caractérisée vis-à-vis du maraviroc, ce sont les seuls tests actuellement disponibles pour déterminer la résistance des virus R5 chez les patients en échec de traitement par antagoniste de CCR5 ⁽¹⁵⁶⁾.

5.3. Épidémiologie de la résistance du VIH-1 aux antirétroviraux

Trois situations font l'objet d'un suivi de la résistance : les primo-infections, les infections chroniques et les infections traitées en échec virologique, dans le cadre de l'ANRS-MIE AC43 à partir des données de 46 laboratoires de virologie hospitaliers répartis sur le territoire français.

5.3.1. Chez les patients en primo-infection

Depuis 2014, 3285 patients ont pu être inclus. La dernière analyse consolidée porte sur 493 patients (284 inclus en 2021 et 249 en 2022), majoritairement des hommes (89%) ayant des relations sexuelles avec des hommes dans 78% des cas. En 2002, 65% des patients sont infectés par un virus de sous-type non-B. Les analyses ont été réalisées à l'INSERM (Lambert Assoumou, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Sorbonne Université).

Le pourcentage de virus résistant à au moins 1 ARV des différentes classes thérapeutiques est décrit dans la figure ci-dessous (données CNR VIH et ANRS-MIE). La résistance à un ARV est définie selon l'algorithme de l'ANRS-MIE v34 (la résistance possible n'est pas prise en compte).

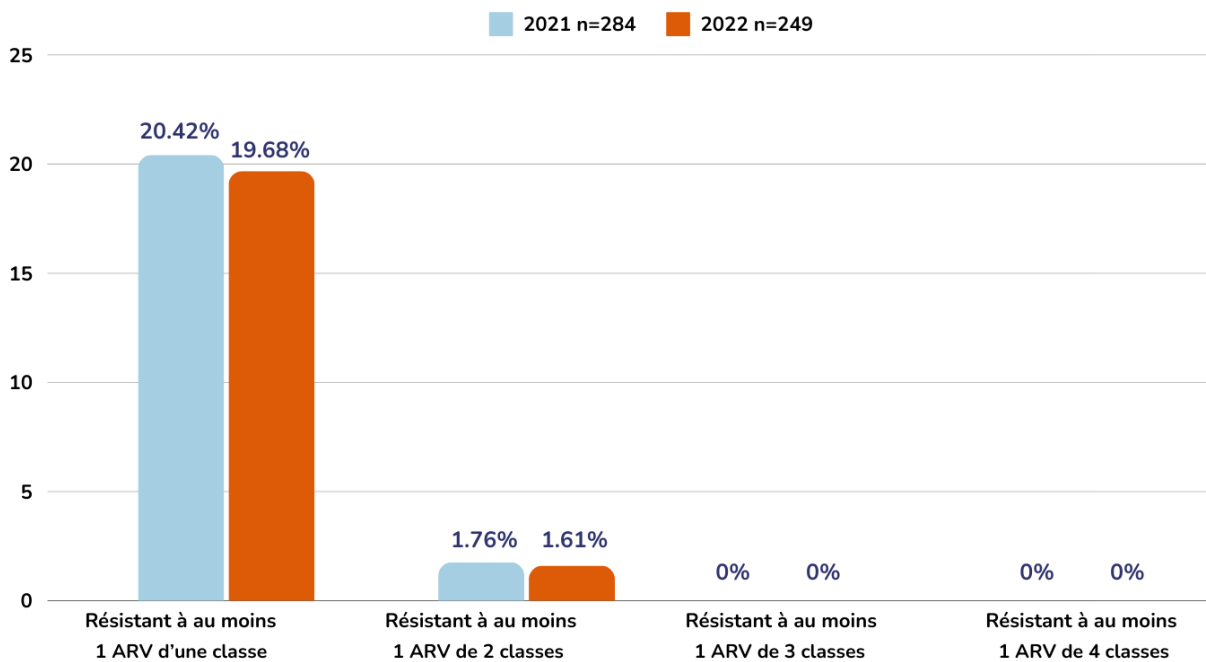


Figure 4 : Fréquence de résistance du VIH-1 à une ou plusieurs classes d'ARV en primo-infection en France (2021-2022)

POURCENTAGE DE VIRUS RÉSISTANT À AU MOINS 1 ARV SELON LA CLASSE

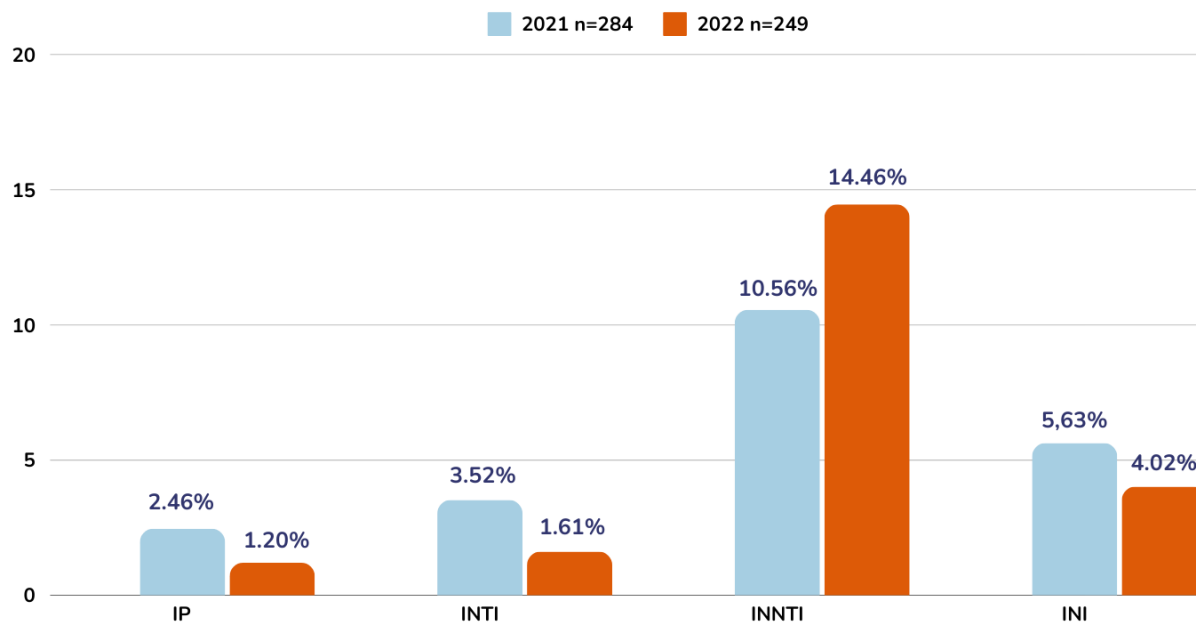


Figure 5 : Fréquence de résistance du VIH-1 aux différentes classes thérapeutiques en primo-infection en France (2021-2022)

Pour les stratégies thérapeutiques recommandées en première ligne, la proportion de virus sensible (algorithme de l'ANRS-MIE v34, la résistance possible n'est pas prise en compte) en 2022 est de :

- 96% pour TAF/FTC ou TDF/XTC + RAL,
- 99% pour ABC/3TC/DTG,
- 99% pour TAF/FTC/BIC,
- 99% pour TDF ou TAF/XTC/DTG,
- 98% pour TAF/FTC ou TDF/XTC +DOR
- 99% pour XTC/DTG
- 89% pour TDF/FTC/RPV

Pour les ARV recommandés au cours de la PrEP, l'épidémiologie de la résistance est la suivante :

En 2020, 97,1% des virus sont sensibles à TDF/FTC ou TDF/3TC, aucun n'est résistant au TDF et 2,7% sont résistants au 3TC/FTC avec une mutation M184V ou M184I.

En 2021, 99,2% des virus sont sensibles à TDF/FTC ou TDF/3TC, aucun n'est résistant au TDF et 0,8% sont résistants au 3TC/FTC avec une mutation M184I.

Chez les patients en échec de PrEP, la description des virus résistants est la suivante : pour les années 2020 et 2021, 26 patients sur 493 en primo-infection ont déclaré être inclus dans un programme de PrEP (données manquantes pour 39 patients). Parmi ces 26 patients, un virus résistant au 3TC/FTC/ISL a été sélectionné chez 5/10 en 2019 (M184V n= 4 et M184I n=1) et 1/16 en 2021 (M184I).

5.3.2. Chez les patients chroniquement infectés non traités

Chez les patients dépistés au stade chronique de l'infection et naïfs de tout traitement ARV, la prévalence globale de virus portant au moins une mutation de résistance est déterminée périodiquement dans le cadre des études Odyssée initiées en 1998. En 2015-2016, la prévalence globale de virus portant au moins une mutation de résistance aux ARV dans la PR ou la RT était de 10,8% (IC95% : 8,4-13,2%)⁽¹⁰⁾. Cette prévalence est globalement stable depuis 2010-2011⁽¹⁵⁷⁾. Cette prévalence n'est pas différente en fonction de la durée de séropositivité et des caractéristiques sociodémographiques des patients. En revanche, il existe une relation entre les groupes à risque et la prévalence de la résistance transmise : les HSH porteurs de virus de sous-type B constituent le groupe le plus fréquemment infecté par un virus résistant⁽¹⁵⁷⁾. La proportion de patients porteurs de virus de sous-types non-B a significativement augmenté passant de 42,9% à 54,8% entre 2010 et 2016. La prévalence de la résistance chez des patients naïfs (10,8% en 2016) justifie la prescription de tests génotypiques de résistance avant l'instauration d'un traitement ARV pour prévenir un risque d'échec virologique⁽¹⁰⁾. En ce qui concerne la résistance primaire à la classe des INI, une large étude européenne à laquelle participe la France a montré un très faible taux de transmission de résistance primaire (<1%)⁽¹⁵⁸⁾.

5.3.3. Chez les patients traités et en échec virologique

L'étude nationale multicentrique Multivir (groupe Résistance de l'AC43 ANRS-MIE) a été conduite pour la dernière fois en 2014 chez des patients traités, en échec virologique (>50 copies/mL sur deux prélèvements successifs, dans 37 centres et quelle que soit la ligne du traitement⁽¹⁴⁹⁾. La résistance à au moins un ARV (ARV de l'époque) était retrouvée chez 56% des virus (INTI, 36% ; INNTI, 32% ; IP,

20% ; INI, 12%). Le pourcentage de patients avec un virus résistant à tous les ARV d'une classe était de 3,5% pour les INTI, 9,2% pour les INNTI et 1,6% pour les IP, et 3,4% pour les INI. Environ 50% des patients avec une charge virale à l'échec comprise entre 51 et 200 copies/mL avaient un virus porteur d'au moins une mutation de résistance, renforçant la nécessité d'effectuer un génotypage de résistance en cas d'échec virologique dès que le seuil de 50 copies/mL est franchi. L'observatoire national sur la résistance aux INI (n=1104; 21 centres; groupe Résistance de l'AC43 ANRS-MIE) a mis en évidence plus récemment que chez ces patients en échec de traitement comprenant un INI, 58% d'entre eux avaient un génotype VIH sans résistance connue aux INI lors de l'échec ⁽¹⁵⁹⁾. Parmi les 42% restants, les virus étaient porteurs de 1 (26%), 2 (10%), 3 (4%) ou 4 (2%) mutations de résistance aux INI. La mutation la plus fréquemment observée était la N155H/S/T.

5.4. Populations virales minoritaires et résistance

Le séquençage ultrasensible par des techniques de nouvelle génération à haut débit appelées SHD (cf chapitre 5.2.1.) permet la détection et la quantification de populations virales résistantes minoritaires représentant moins de 20% de la population virale totale.

5.4.1. Chez les patients n'ayant jamais été traités

L'utilisation de ces techniques plus sensibles a mis en évidence une prévalence plus élevée de variants résistants que celle obtenue avec des approches classiques de séquençage de populations (séquençage direct, également appelé séquençage Sanger) ⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾. La prévalence des virus résistants minoritaires est très variable selon les techniques utilisées. Ces virus peuvent être transmis mais leur impact sur la réponse virologique à un traitement antirétroviral reste discuté ⁽¹⁶³⁾.

Plusieurs études ont montré une relation entre la présence de virus minoritaires portant des mutations associées à la résistance aux INNTI de première génération (EFV et NVP) et un échec à un traitement comportant des médicaments de cette classe avec un risque d'échec multiplié par 2 si la prévalence de la mutation K103N est supérieure à 1% ^(164,165). La détection de virus minoritaires résistants à la RPV n'était pas associée à un risque d'échec virologique à moins de quantifier les virus mutés en copies par millilitre de sang ou charge virale mutationnelle ^(166,167).

Une telle association n'a pas été observée avec les autres classes d'ARV ⁽¹⁶⁸⁾. La présence de variants minoritaires résistants aux IP n'avait pas d'impact sur la réponse virologique à un traitement de 1^{re} ligne comportant des IP ⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾. De même, aucune étude n'a montré un impact des variants minoritaires résistants aux INI sur la réponse au traitement de 1^{re} ligne comportant des INI ⁽¹⁷²⁻¹⁷⁴⁾.

L'utilisation des techniques de séquençage de nouvelle génération nécessite de définir les seuils de variants minoritaires cliniquement pertinents en fonction des schémas thérapeutiques utilisés. Trois études ont montré qu'à partir de 5% de variants résistants, la réponse virologique à un traitement associant 2 INTI + 1 INNTI de première génération (EFV et NVP) était diminuée ⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁷⁾. Néanmoins, des études complémentaires s'intéressant aux ARV les plus récents sont nécessaires afin de déterminer ce seuil.

De même, il a été montré que la présence de virus à tropisme X4 minoritaires (représentant plus de 2-10% de la population virale totale) était associée à une augmentation du risque d'échec virologique chez les patients naïfs d'ARV et recevant un traitement comprenant un antagoniste de CCR5 associé à 2 INTI ⁽¹⁷⁸⁾.

5.4.2. SHD sur l'ADN VIH-1 chez les patients en succès virologique

Des études utilisant les techniques de SHD à partir de l'ADN VIH issu des cellules sanguines ont montré une plus grande sensibilité du SHD pour la détection des mutations de résistance archivées dans le réservoir cellulaire que celle des génotypes ADN par technique Sanger ⁽¹⁷⁹⁾. Cependant, il y a des limites à l'utilisation du SHD à partir des cellules sanguines en routine car l'interprétation peut être difficile. En effet, la proportion de virus défectifs (incapables de réplication) dans le réservoir est très importante. Parmi eux, certains peuvent être porteurs de mutations de résistance (principalement M184I, E138K et M230I) résultant non pas de leur archivage suite à un échec, mais de l'activité mutagène de la protéine cellulaire APOBEC3G/3F. A ce jour, l'impact de ces mutations liées à APOBEC3G/3F sur la sensibilité aux antirétroviraux n'est pas connu.

5.4.3. SHD sur l'ARN VIH-1 chez les patients en échec virologique

Peu d'études ont évalué l'intérêt de la technique de SHD pour caractériser la résistance au moment de l'échec virologique ^(180,181,174). Ces études ont toujours montré une plus grande détection de virus résistants à l'échec avec la technique SHD, que le 3^e agent de la trithérapie soit un INNTI ou un INI. Cependant, l'impact de ces variants résistants minoritaires détectés à l'échec sur la réponse virologique aux traitements antirétroviraux ultérieurs n'a pas été évalué.

Les techniques de SHD ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires de Virologie.

5.5. Dynamique de la résistance

Caractériser le profil de résistance virale de chaque individu sous traitement antirétroviral est essentiel pour la gestion de ce traitement tout au long de la vie, en particulier pour permettre un allègement thérapeutique après une durée variable de contrôle virologique. Pour détecter les mutations de résistance archivées à ces périodes, des tests génotypiques de résistance dans l'ADN peuvent être réalisés. Des études rétrospectives chez des patients lourdement prétraités, porteurs de virus multirésistants mais bien contrôlés sous un traitement efficace ont montré que la persistance des variants résistants dépendait de la pression de sélection du traitement en cours, de la liaison des mutations sur un variant et du niveau du réservoir viral (ADN VIH dans les PBMC). De plus, la quasi-espèce virale archivée dans les cellules sanguines évolue malgré le contrôle virologique en raison d'une réplication résiduelle et/ou d'une recirculation à partir d'autres compartiments ^(182,183). L'augmentation de la puissance des traitements ARV actuels et le maintien de leur efficacité sur le long terme impactent la composition du réservoir viral, et la proportion des virus archivés porteurs de mutations de résistance VIH dans l'ADN va avoir tendance à diminuer avec le temps ^(153,184,185). La question de la résistance archivée, de sa dynamique et de son impact sur le traitement a été principalement étudiée avec la mutation M184V. L'efficacité des trithérapies BIC/FTC/TAF ou DTG/ABC/3TC à maintenir la suppression virologique chez des patients contrôlés avec une M184V historique est reconnue ^(186,187) et plusieurs études ont montré que la bithérapie DTG/3TC permettait également de maintenir la suppression virologique malgré une M184V historique ⁽¹⁸⁸⁻¹⁹¹⁾. Cependant, un taux d'échec virologique accru en cas de M184V a été observé lorsque la durée d'indélectabilité avant changement était insuffisante, de moins de 3.5 ans dans une étude ⁽¹⁹¹⁾. La persistance de cette mutation dans l'ADN peut être associée à la durée et au niveau de réplication sous traitement précédent par 3TC/FTC ⁽¹⁸⁵⁾. L'utilisation de la bithérapie DTG/3TC chez les patients porteurs d'une mutation M184V archivée n'est actuellement pas recommandée et reste encore en discussion. Des

études cliniques incluant un plus grand nombre de patients ayant cette mutation historique sont nécessaires pour différencier l'impact entre les mutations M184V et M184I (la mutation M184I sur le gène de la RT pouvant être soit une mutation de résistance transitionnelle entre la M184M et la M184V ou une mutation apparue par l'effet d'APOBEC3G/3F), et les périodes d'apparition et d'archivage de la mutation.

5.6. Indications des tests de résistance

5.6.1. Test de résistance effectué sur ARN VIH plasmatique

Au vu des données préalablement exposées, les tests génotypiques d'étude de la résistance des gènes codant pour la RT, la PR et l'IN de la population virale plasmatique sont indiqués chez l'adulte et chez l'enfant dans les cas suivants :

- Lors de la découverte de l'infection VIH, en primo-infection comme chez les patients chroniquement infectés naïfs juste avant l'instauration du premier traitement. Ceci permet d'objectiver une éventuelle transmission de souche résistante et également de définir le sous-type viral ;
- Chez les patients traités en échec virologique (échec défini par une charge virale >50 copies/mL sur deux prélèvements successifs), afin d'analyser la possible sélection de mutations de résistance et de guider le choix thérapeutique ultérieur. Le test génotypique doit être effectué le plus précocement possible pour éviter l'accumulation de mutations. Il est préférable de réaliser ce test sous pression thérapeutique (patient prenant encore son traitement au moment du prélèvement). Il doit être interprété avec les résultats des dosages pharmacologiques des ARV ;
- Pour adapter la prophylaxie post-exposition en fonction du génotype du patient source si la charge virale est détectable ;
- Pendant la grossesse si la suppression virale n'est pas atteinte chez la mère ;
- En cas de symptomatologie neurologique dans le plasma et le LCS si la charge virale le permet.

En cas d'échec sous FTR et ibalizumab, il est recommandé de séquencer la gp120 (ou de se rapprocher du CNR VIH - laboratoire associé Tours) et de la comparer avec la séquence avant l'instauration du FTR.

Limite : lorsque la charge ARN VIH est faible, le variant amplifié n'est pas forcément représentatif des variants circulants.

5.6.2. Test de résistance effectué sur ADN VIH des cellules sanguines

En raison de l'intégration du génome viral dans le génome cellulaire, il est possible également de réaliser un test génotypique sur l'ADN viral extrait des cellules mononucléées du sang périphérique pour évaluer l'archivage de mutations de résistance et la présence de polymorphismes pouvant impacter la réponse à certains ARV. Un génotype sur ADN VIH est recommandé :

- Chez les patients en succès virologique en cas de décision de modification thérapeutique si on ne dispose pas de génotypes antérieurs sur plasma ;
- Chez les patients sous traitement ARV pour lequel le VIH a une barrière génétique faible (INI de 1^{re} génération, INNTI) présentant des niveaux faibles de réplication virale mettant en échec le séquençage de l'ARN viral.

Un génotype sur ADN VIH n'est pas recommandé si on dispose des génotypes sur ARN VIH au moment de chaque échec thérapeutique.

Il faut néanmoins tenir compte des limites de cette approche :

- La faible valeur prédictive négative des génotypes ADN VIH : moindre sensibilité de détection des mutations dans l'ADN viral, en raison de la faible quantité de cellules infectées analysées. Le séquençage à haut-débit dans cette indication pourrait avoir un intérêt et est en cours d'évaluation ;
- Les possibles différences de détection des mutations entre ARN et ADN viral liées notamment à la compartimentalisation des souches virales ;
- La majorité de l'ADN viral intégré est défectif : des mutations liées à l'action du facteur de restriction cellulaire APOBEC3G/3F (hypermutations) peuvent être portées par des souches défectives non répliquatives même sous pression thérapeutique. Lorsque la charge ADN VIH est faible, le variant amplifié n'est pas forcément représentatif des multiples variants de la quasiespèce.

En raison de ces limites, ces génotypes sont à discuter en réunions de concertation pluridisciplinaire. Ces réunions sont à mettre en place par les COREVIH pour les centres ne bénéficiant pas localement des expertises nécessaires.

5.6.3. Réinterprétation des génotypes antérieurs et génotypes cumulés

Les algorithmes ayant évolué au fil du temps avec l'accumulation des connaissances, il est souvent nécessaire d'effectuer une ré-interprétation des génotypes de résistance avec l'algorithme le plus récent.

Il est recommandé de tenir compte des mutations détectées sur le dernier génotypage, mais également de toutes celles détectées au cours des examens antérieurs. On parle de génotypes cumulés, qui en quelque sorte retracent l'historique de l'émergence et de l'archivage des mutations de résistance.

La prise en compte de l'ensemble des génotypes de résistance plasmatiques ou cellulaires disponibles au cours de l'histoire thérapeutique du patient permet d'appréhender le réservoir viral résistant dans sa globalité, mais ne tient pas compte de l'évolution des mutations de résistance notamment de leur décroissance (Cf paragraphe 5.5.). L'interprétation du génotype cumulé est probablement à nuancer selon le type de mutation, le niveau du réservoir et les paramètres immuno-virologiques antérieurs. La possibilité de recyclage d'ARV en fonction des génotypes cumulés nécessite une réévaluation en RCP.

5.6.4. Choix de la technique de génotypage Sanger/SHD

Le séquençage par la méthode Sanger, détectant les populations virales mutées dès lors qu'elles représentent plus de 15-20% de la population virale, reste la référence actuellement. Le SHD permet une analyse plus fine de la population virale, la sensibilité de détection des populations virales mutées pouvant atteindre 0,1 à 1%.

Néanmoins, l'utilisation du SHD est encore soumise à quelques réserves :

- la fréquence de virus mutés à prendre en compte pour l'adaptation thérapeutique n'est pas clairement définie et varie selon la classe thérapeutique;
- l'interprétation de ce SHD doit tenir compte également du niveau de la charge virale (charge virale mutationnelle) ;
- l'impact clinique est démontré pour les INNTI de première génération et l'antagoniste de CCR5^(166,192), il fait encore l'objet d'études et de controverses pour les autres classes thérapeutiques.

5.6.5. Tropisme

L'indication du test de tropisme est réservée :

- à l'utilisation de l'antagoniste de CCR5 (MVC), la détermination devant être réalisée le plus près possible de l'instauration du traitement (surtout si le taux de lymphocytes T CD4 est bas).
- aux patients en échec virologique sous un régime thérapeutique comprenant du MVC. Le test permet d'objectiver l'émergence d'une population virale CXCR4, ou de suspecter l'apparition de virus CCR5 résistants, les mécanismes de cette résistance étant encore mal déterminés.

5.6.6. Séquençage du génome entier

Le séquençage du génome entier est en cours de développement et reste actuellement du domaine de la recherche. Il permettra d'une part d'étudier les gènes cibles de nouvelles classes thérapeutiques (exemple les inhibiteurs de capsid) et d'autre part de mettre en évidence des mutations qui ont été décrites en dehors des gènes codant pour la RT, la PR et l'IN.

Echec initial : persistance d'un ARN VIH-1 plasmatique >50 copies/mL au-delà de 6 mois après l'instauration du traitement antirétroviral. Néanmoins, le délai pour l'obtention d'une charge virale indétectable est d'autant plus long que la charge virale à l'instauration du traitement est élevée et dans certaines situations, le délai acceptable pour l'obtention d'une charge virale indétectable peut être porté à 12 mois, sous réserve d'une charge virale <200 copies/mL à 6 mois et d'une cinétique de décroissance régulière.

Rebond virologique : ARN VIH-1 plasmatique >50 copies/mL après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

Blip : Virémie transitoire <1000 copies/mL sur un prélèvement unique, non confirmée sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant.

Pour analyser les situations d'échec, il peut être nécessaire de réaliser en complément des dosages pharmacologiques des antirétroviraux.

RECOMMANDATIONS POUR LA REALISATION ET L'INTERPRETATION DES TESTS DE RESISTANCE DU VIH

- 38.** Il est recommandé de réaliser un test de résistance génotypique sur ARN VIH plasmatique :
- Au diagnostic (ou à l'instauration du traitement en absence de données antérieures) [A];
 - En cas d'échec virologique, à réaliser sous pression de sélection. Un génotype réalisé après l'arrêt du traitement, en absence de pression de sélection, et n'ayant pas objectivé de mutations de résistance ne sera pas informatif. [A]
- 39.** Les tests de tropisme (détermination de l'utilisation des corécepteurs d'entrée CCR5 et CXCR4) :
- Ne sont pas recommandés de façon systématique [A];
 - Doivent être réalisés au plus près de l'initiation d'un traitement par MVC [A];
 - Doivent être réalisés en cas d'échec d'un traitement comprenant du MVC. [A]
- 40.** Il est proposé de réaliser un test de résistance génotypique dans l'ADN VIH-1 cellulaire avant un changement de traitement ARV et/ou un allègement thérapeutique si les deux conditions suivantes sont réunies :
- Charge virale VIH-1 plasmatique indétectable ou faible avec impossibilité d'obtenir un génotype sur ARN [A];
 - Absence de génotype sur l'ARN VIH dans l'histoire du patient ou génotypes incomplets (par exemple, absence de données sur le gène de l'intégrase, notion de réplication depuis le dernier génotype ARN) ou génotypes antérieurs non réinterprétables avec l'algorithme le plus récent. [A]
- 41.** L'interprétation des tests de résistance génotypique dans l'ADN VIH-1 cellulaire doit prendre en compte :
- Leur faible sensibilité donc mauvaise valeur prédictive négative (biais d'échantillonnage, même en NGS si ADN VIH faible). [A]
 - La présence fréquente d'hypermutations G vers A (liées à la protéine cellulaire APOBEC3G/3F) pouvant générer certaines mutations connues comme étant associées à la résistance. Les virus porteurs de ces hypermutations peuvent être défectifs et l'interprétation du génotypage doit avoir lieu en RCP. [AE]
- 42.** Un génotype cumulé doit être réalisé en additionnant toutes les mutations présentes sur le dernier test avec celles antérieurement identifiées, avec des séquences réinterprétées selon l'algorithme le plus récent. [A]
- 43.** En pratique de soins, il n'y a pas à ce jour de recommandations pour privilégier le choix d'une technique de séquençage direct (Sanger) ou une technique de séquençage à haut débit (NGS). [A]

44. Les tests phénotypiques de résistance ne sont pas indiqués dans le suivi clinique de routine des PVVIH. [A]

Utilisation de la lamivudine/emtricitabine en présence d'une mutation M184V/I

45. Une trithérapie incluant 3TC/FTC peut être envisagée chez un patient dont les génotypes antérieurs montrent la présence de mutation M184V/I, sous réserve que le virus soit sensible aux deux autres molécules antirétrovirales de l'association. Cela ne s'applique qu'aux associations comportant un INI de 2^e génération ou un IP, quelle que soit l'ancienneté de la mutation. [C]

46. L'intérêt virologique de maintenir 3TC/FTC malgré la présence de mutation M184V/I a été démontré dans des essais cliniques en association avec des IP. [A]

Utilisation de la lamivudine/emtricitabine dans le cadre d'une bithérapie

47. L'utilisation de 3TC/FTC dans le cadre d'une bithérapie ne peut être recommandée en présence d'une mutation M184V/I sur un génotype historique, en l'absence à ce jour d'étude contrôlée ayant inclus un nombre suffisant de patients. [C]

48. L'utilisation de 3TC/FTC peut néanmoins être discutée au cas par cas chez un patient ayant un ARN VIH-1 plasmatique <50 copies/mL en fonction d'une analyse globale des critères suivants en RCP [AE] :

- Barrière génétique du VIH pour la combinaison ;
- Durée du contrôle virologique depuis la dernière détection de la M184V/I (seuil non établi à ce jour) ;
- Détection sur ARN ou ADN VIH ;
- Nature de la mutation : M184V ou M184I ;
- Présence concomitante de codons stop et/ou d'hypermutations ;
- Nadir de lymphocytes T CD4 <200/μL.

Mutations de résistance

49. En présence de mutations de résistance retrouvées sur des génotypes antérieurs, mais non retrouvées sur le génotype actuel, il est recommandé de discuter systématiquement de ces situations en RCP. L'interprétation dépend des mutations (avec la nécessité d'être plus prudent en cas de barrière génétique faible), de la date du génotype antérieur, de l'histoire clinique et thérapeutique du patient. [AE]

50. Les génotypes antérieurs doivent être systématiquement réinterprétés avec l'algorithme le plus récent. [AE]

51. Les génotypes sur ARN VIH en cas d'échec doivent être réalisés sous pression de sélection. [A]

52. Le manque de sensibilité des génotypes sur ADN VIH doit être pris en compte. [AE]

53. Avant d'envisager un allègement thérapeutique en trithérapie 4-5jours/7 ou en bithérapie (per os ou injectable), il est recommandé de :

- Analyser l'histoire thérapeutique : antécédents d'échecs virologiques, notamment avec des antirétroviraux pour lesquels le VIH a une faible barrière génétique (INNTI ou INI de 1^{re} génération) [A];
- Réaliser un génotype cumulé avec réinterprétation [A];
- Réaliser un génotype sur ADN VIH en l'absence de génotype disponible sur ARN lors des échecs ou si données incomplètes [AE];
- Avoir une connaissance du sous-type viral [A] ;
- Rechercher une infection évolutive par le VHB (Ag HBs+ et/ou ADN VHB+) ou une trace d'infection par le VHB (Ac anti-HBc+) : sérologie VHB, à contrôler si elle date de plus de 6 mois, sauf si antécédents d'Ac anti-HBs >10 mUI/mL isolés témoignant d'une vaccination efficace. L'interruption d'un traitement actif contre le VHB chez les patients porteurs d'Ac anti-HBc peut conduire à des réactivations virales VHB sévères pouvant avoir des conséquences dramatiques. [A] (cf. 54.)

54. Un allègement thérapeutique n'est pas recommandé dans les situations suivantes :

Un allègement thérapeutique n'est pas recommandé dans les situations suivantes :

- Absence de contrôle de la réplication virale sous traitement ARV (mise en évidence, sur deux prélèvements consécutifs, d'un ARN VIH plasmatique >50 copies/mL). [A]
- Blips répétés dans l'histoire thérapeutique [A] ; ou ARN VIH-1 régulièrement positif >seuil de la technique. [AE]
- Antécédent d'encéphalite VIH. [B]
- Durée de suppression virologique <6 à 12 mois (cette durée peut être plus courte pour la bithérapie DTG/3TC qui peut être proposée sans délai). Une bithérapie par DTG/RPV peut être envisagée après 6 mois de contrôle virologique¹ ; une bithérapie par CAB-LP + RPV-LP peut être envisagée après 6 mois de traitement ARV stable et en situation de contrôle virologique ; une trithérapie 4-5 j/7 peut être envisagée après 12 mois de contrôle virologique². [A]
- Pour les bithérapies avec INNTI (per os ou injectable), si preuve de résistance actuelle ou antérieure, et/ou si antécédent d'échec virologique, à la classe des INNTI. [AE]
- Pour les bithérapies avec INI (per os ou injectable), si preuve de résistance actuelle ou antérieure, et/ou si antécédent d'échec virologique, à la classe des INI. [AE]
- En cas d'infection évolutive par le VHB (Ag HBs+ et/ou ADN VHB+), il est recommandé de ne pas interrompre un traitement actif sur le VHB (TDF/TAF et/ou 3TC/FTC), au risque de

¹ La non-infériorité dans l'essai SWORD a été retrouvée après une médiane de 4 ans de traitement antirétroviral.

² La non-infériorité dans l'essai QUATUOR a été retrouvée après une médiane de 5,1 ans de contrôle virologique.

survenue d'un rebond du VHB et d'hépatite fulminante. Si le TDF/TAF doit être interrompu, il doit être remplacé par de l'entecavir (à double dose en cas d'antécédent d'échec virologique VHB sous 3TC/FTC). [A]

- En cas d'infection résolutive par le VHB (Ac anti-HBc+ isolés sans ADN VHB, ou avec Ac anti-HBs+), l'interruption d'un traitement actif sur le VHB (TDF/TAF et/ou 3TC/FTC) expose également à un risque de rebond du VHB.
 - En cas d'immunodépression³, outre la problématique du VHB, un allègement thérapeutique des ARV n'est pas recommandé (cf 55.). Si le ténofovir doit être interrompu, il doit être remplacé par de l'entecavir, y compris en présence d'Ac anti-HBs et quel que soit leur taux. [B]
 - En l'absence d'immunodépression, l'interruption d'un traitement actif sur le VHB doit également si possible être évitée. Même en cas de présence d'Ac anti-HBs, et quel que soit leur taux, un risque faible mais non nul de réactivation persiste [C]. Si le ténofovir doit être interrompu, l'utilisation de la 3TC ou FTC comme seule molécule active sur le VHB est acceptable en prévention d'une réactivation [C]. Si l'interruption de toute molécule active sur le VHB est néanmoins réalisée, il est recommandé de surveiller les ALAT +/- l'ADN VHB de façon mensuelle dans les 3 mois suivant l'interruption. [AE]

55. En plus de ces critères virologiques, il est recommandé de prendre en compte le taux de CD4, le nadir des CD4, l'histoire thérapeutique et les antécédents cliniques dans la décision d'allègement thérapeutique. Il n'est pas recommandé de faire un allègement thérapeutique des ARV en cas d'immunodépression. [AE]

³ La conduite à tenir vis-à-vis du VHB dans les différentes situations oncologiques est détaillée dans le chapitre « Dépistage et prise en charge des cancers chez les personnes vivant avec le VIH ».

6. Latence et persistance du réservoir VIH-1

6.1. Définitions : réservoir, persistance et latence

A ce jour, l'efficacité des traitements ARV a permis une réduction drastique de la morbi-mortalité des PVVIH, mais ne permet pas l'éradication du virus. En effet, l'arrêt du traitement entraîne une reprise rapide de la réplication virale dans la très grande majorité des cas ⁽¹⁹³⁾. Ceci s'explique par la persistance du VIH dans les réservoirs sur lesquels le traitement ARV n'a qu'un impact faible. Les réservoirs VIH ont été définis comme les compartiments cellulaires et anatomiques dans lesquels des provirus compétents pour la réplication persistent avec une relative stabilité au cours du temps ⁽¹⁹⁴⁾. Ce sont les cellules avec une durée de vie longue (demi-vie >2 jours) qui constituent le réservoir du VIH⁽¹⁹³⁾. Ces cellules infectées contiennent un provirus intact, compétent pour la réplication mais ne produisent pas activement de virions infectieux ⁽¹⁹⁴⁾. Ces cellules sont rares (environ 1 cellule par million de lymphocytes T CD4+ quiescents) et persistent pendant des dizaines d'années sous traitement ARV (demi-vie du réservoir VIH estimée à 44 mois) ^(195–197). Par ailleurs, une fraction de cellules réservoirs exprime (éventuellement transitoirement) des transcrits VIH ⁽¹⁹⁸⁾ et éventuellement des protéines virales ⁽¹⁹⁹⁾. Il faut distinguer la notion de latence du VIH qui correspond à la non-expression du provirus dans des cellules infectées, de la persistance du VIH qui correspond au maintien d'un pool relativement stable de cellules infectées quiescentes sous traitement ARV.

6.2. Établissement de la latence et mécanismes

Le réservoir est constitué très précocement dès la primo-infection. Cependant, l'instauration précoce d'un traitement permet de diminuer la taille du réservoir viral ⁽²⁰⁰⁾ suggérant ainsi que ce réservoir établi en primo-infection est davantage labile ⁽²⁰¹⁾.

Les conditions d'établissement de la latence ne sont pas complètement élucidées. En l'absence de traitement, les lymphocytes T CD4+ activés sont les principales cibles du virus avec une demi-vie de l'ordre de 2 jours ^(202,203) mais les cellules infectées de façon latente sont principalement des cellules mémoires quiescentes ⁽²⁰⁴⁾. Deux mécanismes permettent d'expliquer l'établissement de la latence : (i) la transition d'état d'activation à l'état de quiescence de cellules infectées, et (ii) l'infection directe de cellules quiescentes.

Des mécanismes multifactoriels peuvent induire un statut non-productif de l'infection (état de latence) et ne sont probablement pas tous élucidés : site d'intégration dans des régions non transcriptionnellement actives, modulation épigénétique de l'ADN proviral (méthylation) et des histones (acétylation/desacétylation et méthylation), facteurs de transcription et facteurs d'élongation séquestrés sous forme inactive, épissage, export vers le cytoplasme et microARN ^(205,206).

6.3. Localisation des réservoirs VIH

Les lymphocytes T CD4+ mémoires représentent la majorité du réservoir VIH ^(196,204). Dans une moindre mesure, certaines cellules myéloïdes (macrophages et cellules dendritiques) sont elles aussi infectées^(207–209), et pourraient jouer un rôle de réservoir. Certaines sous-populations lymphocytaires

mémoires et fonctionnelles sont plus fréquemment infectées et certaines renferment plus fréquemment des provirus compétents.

En plus du sang, des cellules infectées sont retrouvées dans les ganglions lymphatiques, le tissu lymphoïde associé au tissu digestif, la rate, le système nerveux central, les poumons, la moelle osseuse, le tractus génital et le tissu adipeux ^(210,211). Du point de vue quantitatif, le tissu lymphoïde associé au tissu digestif et les ganglions lymphatiques seraient les principaux réservoirs ^(200,212).

6.4. Mécanismes impliqués dans la persistance du VIH

Plusieurs mécanismes ont été décrits pour expliquer la persistance des cellules infectieuses sous traitement. D'une part, une réplication résiduelle, notamment dans certains compartiments dans lesquels les ARV diffusent mal, serait possible et pourrait expliquer la persistance par infection de nouvelles cellules ⁽²¹³⁾, mais ce mécanisme est controversé ^(214,215).

D'autre part, les cellules infectées de façon latente peuvent être maintenues par des signaux de survie (prévention de l'apoptose) ⁽²¹⁶⁾ et par la division cellulaire (expansion clonale) ⁽²¹⁷⁾ qui semble être le mécanisme principal de maintien du réservoir viral ⁽²⁰⁶⁾.

6.5. Réservoirs : comment et dans quelles situations les mesurer ?

L'existence de différentes formes moléculaires témoignant de la présence du virus dans les cellules peut être recherchée à l'aide de plusieurs techniques. Ces différentes mesures apportent des informations variées utiles à l'étude de la physiopathologie de l'infection à VIH et dans certaines situations cliniques.

6.5.1. ADN VIH total

Tout d'abord l'ADN VIH total présent dans les cellules peut être recherché par PCR quantitative (qPCR) ^(218–220). Les résultats sont généralement exprimés en nombre de copies d'ADN VIH total par million de cellules mononucléées circulantes (Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs)). La plupart des provirus intégrés étant défectifs (délétions, hypermutations, codons stop et inversions), la mesure de l'ADN VIH total surestime la taille du réservoir viral. Cette analyse est développée en routine ^(221,222), est réalisable rapidement à coût limité. Elle a montré une bonne reproductibilité et sa pertinence dans un certain nombre de situations cliniques ⁽²¹¹⁾. Les études ont montré différents niveaux d'ADN VIH en fonction du stade clinique de l'infection.

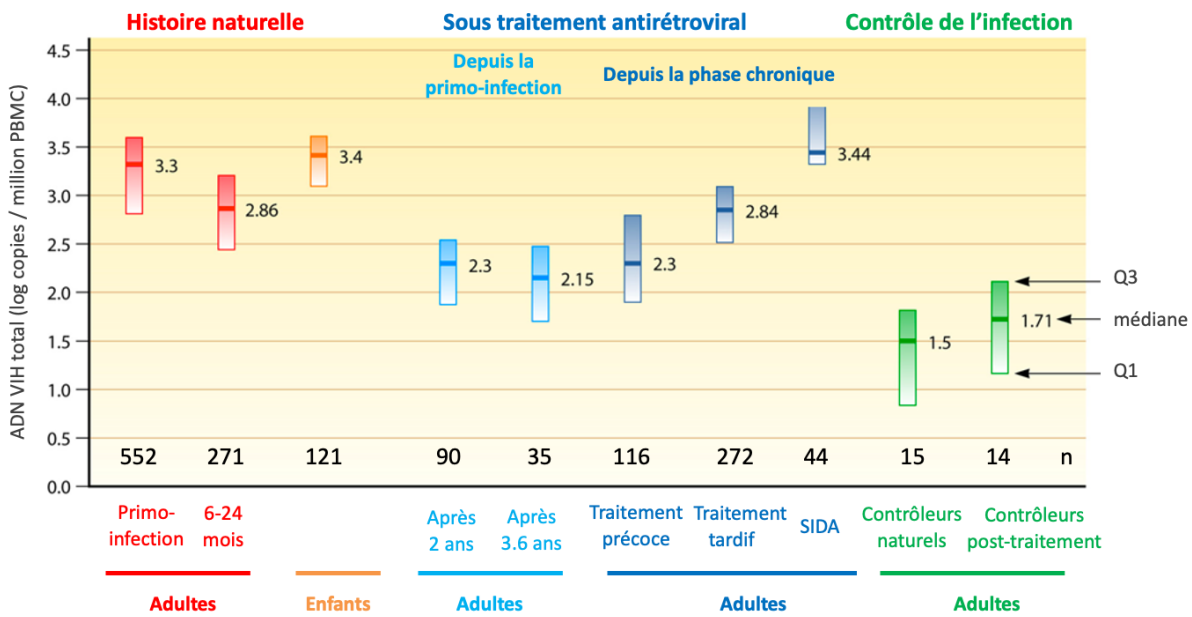


Figure 6: Niveaux d'ADN VIH total dans différentes situations cliniques, d'après Avettand-Fenoel et coll. (211).

En absence de traitement ARV, les valeurs les plus élevées sont observées en primo-infection et au stade SIDA. Une quantité élevée d'ADN VIH est associée à un risque élevé de progression vers le SIDA, vers un nombre de lymphocytes T CD4 <200/μL et vers le décès, de façon indépendante de la charge virale plasmatique et du nombre de lymphocytes T CD4. Les valeurs les plus faibles sont observées chez les contrôleurs naturels ("HIV Controllers") et les contrôleurs après arrêt du traitement antirétroviral (« Post-Treatment Controllers »). Sous traitement ARV initié en phase chronique, on observe une diminution modeste de niveau d'ADN VIH total durant la première année, suivie d'une longue phase de quasi-stabilité même après plusieurs années de contrôle de la réplication virale. Lorsque le traitement est initié en primo-infection, la réduction du niveau des réservoirs est significativement plus importante que lorsque le traitement est initié en phase chronique.

6.5.2. Indications à la mesure de l'ADN VIH-1 total

La détection de l'ADN VIH-1 des cellules sanguines peut être réalisée dans les situations suivantes :

- dépistage des nouveau-nés de mères infectées par le VIH (219) en complément de la recherche de l'ARN VIH plasmatique ;
- dépistage des personnes sous PrEP, pouvant avoir une primo-infection décapitée, en complément de la recherche de l'ARN VIH plasmatique ;
- situations diagnostiques difficiles (sérologie ELISA positive confirmée par Western Blot VIH-1 avec ARN VIH-1 négatif ; difficultés diagnostiques avec Western Blot VIH-1 atypique).

La quantification de l'ADN VIH-1 peut être envisagée au cas par cas après discussion en RCP dans les situations suivantes :

- Lors de la réalisation d'un génotype sur ADN viral, afin de pondérer l'interprétation (risque de non détection de mutations en cas de charge ADN VIH faible) ;

- Lors de charges virales plasmatiques faibles détectées plusieurs fois dans le suivi, sans accumulation de mutation de résistance et avec des dosages pharmacologiques corrects : une charge ADN VIH-1 total élevée peut évoquer un processus de relargage (223).

La quantification de l'ADN VIH-1 n'est en revanche pas justifiée avant un allègement.

Cependant, la mesure de l'ADN VIH-1 peut être envisagée pour les études évaluant de nouvelles stratégies thérapeutiques. Historiquement, une association entre une charge ADN VIH-1 élevée et l'échec virologique a notamment été démontrée lors de traitement par une monothérapie d'IP (211).

Le traitement ARV ne doit pas être interrompu même lorsque la charge ADN VIH total est indétectable (hors essai clinique).

6.5.3. Charge virale ARN VIH ultrasensible (virémie résiduelle)

Un marqueur indirect de l'activité du réservoir peut être soit la mesure de la charge virale ARN plasmatique ultrasensible (seuil de quantification inférieur à celui des techniques utilisées en routine) à partir d'un large volume de plasma (>1 mL), soit l'indication "signal" (détecté) / "absence de signal" (non détecté) pour l'ARN VIH plasmatique. En effet, un ARN VIH détecté avant l'instauration d'une monothérapie d'IP a été associé à un risque augmenté d'échec virologique (224). Cependant, la quantification par une technique ultrasensible est difficile à mettre en œuvre, moins étudiée et peu disponible.

6.5.4. Techniques expérimentales réservées aux applications de recherche

Des techniques permettant de mesurer différents marqueurs du réservoir et donc d'estimer sa taille ont été développées en recherche :

- la quantification de l'ADN VIH intégré ou provirus (218-220)
- la quantification des génomes intacts (225,226)
- la présence de transcrits viraux (198,227,228) ou de protéines virales (199,228,229) intracellulaires
- la production de particules virales infectieuses (quantitative Viral Outgrowth Assay (197))

La difficulté de mise en œuvre de ces techniques (volume sanguin nécessaire) et le coût associé augmentent avec la précision de la mesure. De plus, les performances techniques de certaines méthodes n'ont été que peu étudiées (reproductibilité, sensibilité). Elles ne sont pas adaptées en routine pour le suivi des patients.

RECOMMANDATIONS POUR LA DETECTION ET LA QUANTIFICATION DE L'ADN VIH

ADN VIH-1 :

56. Une détection et/ou quantification de l'ADN VIH-1 est indiquée dans les situations suivantes :

- Diagnostic chez les nourrissons nés de mère infectée par le VIH-1 [A];

- Suspicion de primo-infection VIH-1 sous PrEP ou TPE avec ARN VIH-1 négatif [A];
- Sérologie ELISA positive confirmée par Western blot avec ARN VIH-1 négatif [A];
- Difficultés diagnostiques en cas de Western blot VIH-1 atypique [A];
- Non recommandé de façon systématique avant un allègement thérapeutique. [AE]

ADN VIH-2 :

57. Une détection de l'ADN VIH-2 est indiquée dans les situations suivantes :

- Diagnostic chez les nourrissons nés de mère infectée par le VIH-2 [A];
- Confirmation d'une co infection VIH1/VIH2 (si ARN VIH-2 indétectable) [A];
- Difficultés diagnostiques en cas de Western blot VIH-2 atypique. [A]

7. Compartiments

L'existence de barrières anatomiques associée à la présence de sous-populations cellulaires spécifiques dans un tissu/organe peut aboutir à une réplication autonome. Ces tissus/organes sont alors appelés compartiments. De plus, la diffusion des différents ARV est variable selon les tissus de l'organisme, ce qui peut induire des concentrations sub-optimales dans les tissus/organes (compartiment génital, système nerveux central, lait maternel...) en créant des sanctuaires.

7.1. Liquide Céphalo-Spinal (LCS)

En absence de traitement antirétroviral, il est classique d'observer une charge virale dans le LCS environ 1 log₁₀ inférieure à celle observée dans le plasma sanguin ⁽²³⁰⁾.

Des discordances de charges virales VIH entre plasma et LCS peuvent être observées, avec une possible réplication autonome dans le système nerveux central ^(231–235) conduisant à la sélection de virus résistants différents de ceux détectés dans le plasma sanguin (gènes de la RT, de la PR, de l'IN) ^(232,236–238), ce qui a été confirmé par des techniques de séquençage haut débit ^(239–241). On note une prédominance des virus à tropisme R5 dans le LCS ce qui permet d'envisager une utilisation du MVC dans un contexte d'atteinte neurologique ^(232,242,243).

Il est donc recommandé, chez les patients présentant des troubles neurologiques, de réaliser une charge virale VIH, un dosage des ARV ainsi qu'une analyse de la résistance du virus en parallèle dans le plasma et le LCS, dans le but d'adapter le traitement ARV.

L'impact des stratégies d'allègement (réduction du nombre d'ARV, de doses, ou schéma de prise en 4j/7) sur le compartiment du système nerveux central reste peu étudié à ce jour et des investigations supplémentaires seront à mener pour évaluer leur impact dans ce compartiment ^(244–246).

7.2. Compartiment génital

En l'absence de traitement, le virus est retrouvé dans le compartiment génital (sperme, liquide séminal, sécrétions cervico-vaginales, etc.). La présence de virus dans ce compartiment a été moins étudiée que dans le sang, mais est à l'origine de la transmission sexuelle du VIH. Le risque de transmission est d'autant plus élevé que la charge virale est élevée ⁽²⁴⁷⁾.

En raison du transfert passif des particules virales et des cellules infectées du sang vers le compartiment génital, les virus observés dans les compartiments sanguins et génitaux sont en très grande majorité similaires ⁽²⁴⁸⁾. La recherche de mutations dans le compartiment génital n'est donc pas justifiée en pratique clinique, même si des variants résistants peuvent être transmis.

Dans la majorité des cas, la charge ARN VIH dans le compartiment génital diminue sous traitement ARV pour devenir inférieure au seuil de quantification dans les 6 premiers mois de traitement ^(249–252). Néanmoins, la charge ARN VIH dans le liquide séminal étant très élevée en primo-infection, ce délai peut être plus long chez les personnes initiant un traitement à ce stade de l'infection ⁽²⁵³⁾. La détection transitoire du virus dans le compartiment génital a pu être observée chez une faible proportion de personnes traitées efficacement ^(248,254) sans pour autant avoir d'impact sur la transmission ⁽²⁵⁵⁾.

La présence de virus dans le compartiment génital lors de stratégies d'allègement (bithérapie et traitements 4 jours sur 7) n'est pas encore suffisamment évaluée, mais des données préliminaires

suggèrent qu'il n'y a pas davantage d'excrétion virale que lors du maintien d'une trithérapie en continu (252,256–258). La mise en place d'études évaluant l'impact des nouvelles stratégies sur la réplication virale dans les compartiments génitaux est recommandée.

7.3. Lait maternel

Le lait maternel contient des particules virales libres et des cellules infectées (cf chapitre « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant »). Le risque de transmission postnatale augmente avec le niveau de la charge virale (259) et la durée d'allaitement, pouvant atteindre près de 30% des nouveau-nés en cas d'infection récente de la mère (260). Bien que rares, les données sur les populations virales présentes dans le lait maternel indiquent une grande proximité génétique avec les virus présents dans le plasma (261).

RECOMMANDATIONS POUR LA REALISATION D'ANALYSES VIROLOGIQUES DANS LES COMPARTIMENTS ANATOMIQUES

Analyses virologiques dans le LCS :

58. Devant un tableau clinique et/ou radiologique suspect d'encéphalite ou de myélite à VIH, il est recommandé de réaliser :

- Une quantification d'ARN VIH dans le LCS, et en parallèle dans le plasma, pour comparer les niveaux de réplication dans les deux compartiments. [A]
- En cas de charge virale positive dans le LCS, réaliser un génotype de résistance dans le LCS, et une détermination du tropisme si l'utilisation d'un antagoniste de CCR5 est envisagée. [A]

Analyses virologiques dans le compartiment génital :

59. Il n'est pas recommandé de réaliser des analyses virologiques dans le compartiment génital pour le suivi clinique de routine. [AE]

60. L'ARN VIH-1 peut être quantifié dans le sperme dans certaines situations de procréation médicalement assistée, ou dans le cadre de la recherche. [AE]

61. La technique de prélèvement cervico-vaginal n'est pas standardisée. [AE]

Analyses virologiques dans le lait maternel :

62. Dans les cas où un allaitement au sein est réalisé, il n'y a pas d'indication à réaliser des analyses virologiques dans le lait maternel. [AE]

8. Contrôleurs naturels du VIH et contrôleurs post-traitement

8.1. Contrôleurs naturels du VIH-1

Les contrôleurs naturels du VIH (« HIV Controllers » ou HIC) regroupent une très faible proportion (<1 %) de PVVIH capables de maintenir une charge virale ARN VIH faible ou indétectable en l'absence de traitement ARV, pendant une période de temps étendue ^(262,263). La majeure partie des cohortes décrites dans la littérature internationale étudient les contrôleurs naturels infectés par le VIH-1.

8.1.1. Définitions

Dans la littérature internationale, il existe de multiples définitions caractérisant ces patients selon le seuil de charge virale plasmatique retenu et la durée du contrôle permettant de définir le contrôle spontané ^(264,265). En France, la cohorte ANRS-MIE Cohorte des Extrêmes [CODEX] regroupe, depuis le début des années 2010, les patients contrôleurs selon la définition suivante :

- Patient infecté par le VIH-1
- Suivi depuis au moins 5 ans
- N'ayant jamais reçu de traitement ARV (exception faite des éventuelles périodes de grossesse)
- Et présentant les 5 dernières charges virales plasmatiques consécutives <400 copies/mL

La principale autre définition utilisée dans la littérature est celle des « Elite controllers » américains, où les patients sont observés sur au moins 12 mois sans traitement ARV avec 3 charges virales consécutives <50 copies/mL. Cette définition du contrôle virologique est plus stricte mais la période est plus courte, entraînant une hétérogénéité entre les publications internationales.

8.1.2. Facteurs associés

Depuis leur caractérisation en 2004-2005, de multiples études ont souhaité caractériser les mécanismes de contrôle de ces patients. Brièvement, il apparaît que :

Dans la majeure partie des situations, ces patients ne sont pas infectés par un virus défectif ^(266–268);

Il existe sans doute un avantage génétique, avec une surreprésentation d'allèles HLA dit « protecteurs » : HLA B57/58 et HLA B27 polarisant la réponse immunitaire par une présentation optimale des antigènes du VIH ^(269–271);

Le système immunitaire de ces patients participe à une très grande partie du contrôle. En particulier, les lymphocytes T CD4 et T CD8 de ces patients conservent leur fonctionnalité antivirale, de même que les autres cellules du système immunitaire ^(272–277). Le rôle des anticorps, par des mécanismes de cytotoxicité (ADCC), est suspecté ⁽²⁷⁸⁾.

D'autres caractéristiques naturelles de ces patients méritent d'être observées. Dans la majeure partie des cohortes, il est rapporté une surreprésentation féminine, différente des cohortes habituelles de PVVIH. Ce facteur n'est pour le moment pas clairement expliqué, mais un lien entre le sexe biologique et la réponse immunitaire est présumé.

8.1.3. Caractéristiques immuno-virologiques et évolution

Environ 300 patients sont activement suivis dans la cohorte française ANRS-MIE CO21 CODEX. Certains de ces patients, lors de leur suivi, peuvent avoir un ou plusieurs blips, voire une perte du contrôle virologique. Cette perte de contrôle est définie par 2 charges virales successives >2000 copies/mL ⁽²⁷⁹⁾.

Dans l'analyse européenne COHERE, environ 13% des patients contrôleurs vont perdre le contrôle virologique ⁽²⁸⁰⁾. La majeure partie des autres patients vont rester entre 20 et 400 copies/mL sans traitement ARV.

A l'inverse, on estime que près d'un quart des patients correspondent à une définition très stricte de patients n'ayant aucun blip détectable au cours de leur suivi. Ces patients sont caractérisés par des taux d'ADN VIH total très bas, voire indétectables, et des niveaux d'activation de leur système immunitaire très faibles ^(271,281).

Il est important de souligner que dans la littérature, aucune documentation de transmission sexuelle ni verticale par des contrôleurs spontanés n'a été rapportée. La préconisation de traitement ARV des patientes lors de leur grossesse étant formellement rappelée (voir tableau sur le traitement et chapitre « Grossesse et VIH »).

Le taux de lymphocytes T CD4 est en général préservé. Il a été montré que la baisse des lymphocytes T CD4 au cours du temps était associée à l'importance des blips de réplication virale (quantité et magnitude) ainsi qu'aux niveaux d'activation immunitaire ^(279,282,283). La notion « d'échappement immunologique » est définie dans la cohorte ANRS-MIE CODEX comme une baisse du nombre de lymphocytes T CD4 en dessous de 350/μL ; ou de plus de 200/μL par rapport au taux de base s'il est initialement >600/μL, confirmé sur au moins deux prélèvements consécutifs ⁽²⁷⁹⁾.

8.1.4. Comorbidités

La survenue d'événements classants SIDA est par définition exceptionnelle chez ces patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 stable ^(284,285).

Les événements cardiovasculaires sont décrits chez ces patients, en lien avec l'inflammation systémique et l'activation immunitaire, de même que les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (tabac, hypertension, diabète, sédentarité) qui doivent être dépistés et contrôlés ^(286,287). La survenue d'événements « non-classants SIDA » est possible, en lien avec l'âge, la durée d'infection ou les co-infections virales, notamment hépatites B et C et des infections bactériennes ⁽²⁸⁸⁻²⁹¹⁾.

8.1.5. Discussions thérapeutiques

La question des traitement ARV chez les patients contrôleurs naturels fait l'objet d'un débat depuis de nombreuses années, en particulier chez les patients présentant des blips ou une baisse de leurs lymphocytes T CD4 au cours du temps.

Le niveau d'évidence du bénéfice des traitements ARV reste néanmoins très discutable. Dans la majeure partie des études (6 à 24 mois de suivi), la charge virale ARN VIH plasmatique diminue sous le seuil de détection et s'accompagne d'une diminution des paramètres d'activation immune ⁽²⁹²⁾. En revanche, l'augmentation du taux de lymphocytes T CD4 et du ratio CD4/CD8 n'est pas prouvée ⁽²⁹³⁻²⁹⁶⁾. La réduction du risque d'événements non-classants SIDA n'a pas été étudiée.

Sur la base de la littérature, notamment la revue de Noël et al. en 2019 (291), le groupe d'experts a émis les propositions suivantes de considération d'introduction des traitements ARV chez les patients contrôleurs naturels qui sont à discuter en RCP et avec les cliniciens impliqués dans la prise en charge de ces patients, résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Indications à la mise sous traitement ou à une surveillance rapprochée en vue de l'introduction (ou non) d'un traitement ARV chez les patients contrôleurs naturels du VIH-1

Charge virale plasmatique	Autres paramètres cliniques	Proposition
Selon les paramètres immuno-virologiques		
Échappement virologique défini par une CV >1000 copies/mL sur 2 mesures consécutives (espacées d'au moins 15 j) ou >400 copies/mL depuis >6 mois		Initier un traitement ARV
En permanence entre 50 et 400 copies/mL	Pente décroissante du nombre de lymphocytes T CD4 et/ou du ratio CD4/CD8	Initier un traitement ARV
	Stabilité du nombre de lymphocytes T CD4 et/ou du ratio CD4/CD8	Surveillance semestrielle
	Si souhait de rapports sexuels non protégés	Envisager un traitement ARV
Blips répétés	Pente décroissante du nombre de lymphocytes T CD4 et/ou du ratio CD4/CD8	Initier un traitement ARV
	Stabilité du nombre de lymphocytes T CD4 et/ou du ratio CD4/CD8	Surveillance au minimum annuelle
	Si souhait de rapports sexuels non protégés et blips répétés >400 copies/mL	Envisager un traitement ARV
Indétectable	Pente décroissante du nombre de lymphocytes T CD4 et/ou du ratio CD4/CD8	Surveillance au minimum annuelle Envisager un traitement ARV si lymphocytes T CD4 <350/ μ L
Selon le contexte clinique		
CV détectable ou blips répétés	Cancer	Envisager un traitement ARV si chimiothérapie immunosuppressive
CV indétectable		Surveillance trimestrielle
CV détectable ou blips répétés	Grossesse	Initier un traitement ARV sans délai
CV indétectable		Initier un traitement ARV au début du 3 ^e trimestre

CV : charge virale ; LT : lymphocytes T ; TARV : traitement antirétroviral

Dans la plupart des cas évoqués plus haut, notamment si la charge virale est comprise entre 50 et 400 copies/mL, la décision se doit d'être concertée avec le ou la patient(e), en exposant les avantages et inconvénients d'une mise sous traitement.

D'une manière générale, les facteurs suivants doivent être pris en compte : co-infections virales, cancers, comorbidités cardiovasculaires, consommations de toxiques, car ils peuvent concourir à une activation excessive du système immunitaire et à une pente négative des LT CD4. Ils doivent être contrôlés en même temps que la réflexion de l'introduction ou non d'un traitement ARV chez ces patients.

8.2. Contrôleurs post-traitement

Au début des années 2000, des interruptions thérapeutiques programmées ont été proposées à de nombreuses PVVIH. C'est dans ce contexte qu'ont été observés les premiers cas de PVVIH capables de maintenir un contrôle de la réplication virale associé à une stabilité des lymphocytes T CD4 malgré l'arrêt complet des antirétroviraux. Ces personnes sont en rémission prolongée de leur infection par le VIH ⁽²⁹⁷⁻²⁹⁹⁾.

Il n'existe pas de définition consensuelle des contrôleurs post-traitement (« Post-Treatment Controllers » ou PTC). Les critères communs aux adultes et enfants de la cohorte prospective française iVISCANTI (intégrée dans la cohorte ANRS-MIE CODEX) sont :

- l'absence de contrôle spontané du VIH lors de la prise en charge initiale et avant tout traitement ARV (charge virale >2000 copies/mL, excepté dans le cas d'enfants contaminés et traités dès leur naissance),
- un traitement ARV maintenu au moins douze mois, qui a permis d'atteindre un contrôle de la charge virale (<50 copies/mL),
- une charge virale <400 copies/mL pendant au moins douze mois, après l'arrêt des ARV (quelle qu'en soit la raison ; à noter que l'interruption thérapeutique est actuellement non recommandée, excepté dans le cadre de protocole de recherche avec un suivi très encadré).

Trente-et-un patients ont été inclus dans la cohorte. Les PTC ont été essentiellement décrits chez des patients ayant débuté un traitement ARV dès la primo-infection, mais ce critère n'est plus exigé pour être inclus dans la cohorte nationale.

Le nombre de PTC identifiés est plus faible que le nombre de contrôleurs naturels du fait de l'interruption thérapeutique non recommandée. Néanmoins, dans le contexte de traitement dès la primo-infection, 5 à 15% des PVVIH pourraient atteindre ce statut de PTC, contre 0,5% de contrôle naturel ^(298,299).

Globalement, les PTC partagent plusieurs points : un très faible niveau d'ADN VIH total dans les cellules sanguines à distance de l'interruption (marqueur du réservoir viral), une grande stabilité du nombre absolu de lymphocytes T CD4 et du ratio CD4/CD8 dans le temps et enfin un faible niveau d'activation lymphocytaire et de cytokines pro-inflammatoires. De manière paradoxale, la fréquence de HLA B*35 est augmentée chez les PTC, HLA qui a pourtant un rôle péjoratif sur le cours naturel de l'infection VIH ⁽²⁹⁸⁾. Ce HLA, associé à d'autres marques génétiques, pourrait contribuer à éduquer la réponse Natural Killer, particulièrement efficace chez les PTC. Afin de mieux comprendre les mécanismes associés au contrôle, il est utile de les inclure dans la cohorte ANRS-MIE CODEX (<https://www.anrs.fr/fr/biobanque/754/anrs-co21-codex>).

Durant le suivi post-interruption décrit dans la cohorte française (13 ans en médiane, dont quelques PTC avec plus de 20 ans de suivi), les deux tiers des patients ont un contrôle virologique optimal (toutes les charges virales <400 copies/mL au cours du suivi post-interruption), l'autre tiers ayant une réplication intermittente caractérisée par quelques blips >400 copies/mL au cours du suivi. Certains ont repris un traitement ARV.

Le suivi des PTC peut reposer sur une visite tous les 6 mois avec examen clinique, mesure du nombre de lymphocytes T CD4 et de la charge virale, et plus fréquemment si le contexte le nécessite. Plusieurs raisons peuvent conduire une personne PTC à reprendre un traitement ARV :

- devant un événement virologique : une charge virale ≥ 400 copies/mL confirmée dans les 1 à 3 mois nécessite une vigilance accrue et peut faire discuter une reprise des ARV, qui sera indispensable en cas de charge virale >1000 copies/mL,
- devant un événement immunologique : reprise des ARV si le nombre de lymphocytes T CD4 <350/ μ L confirmé dans les 1 à 3 mois, ou à discuter en cas de diminution des lymphocytes T CD4 (en particulier pour les PTC présentant des blips au cours du suivi). Cette dernière situation nécessitera un suivi plus fréquent.
- pendant une grossesse,
- devant tout événement clinique ou biologique évoquant une évolution défavorable (SIDA ou non SIDA).

Il est nécessaire de continuer à suivre ces patients sur le plan médical (et dans la cohorte nationale si possible), pour s'attacher à comprendre les mécanismes du contrôle ; repérer l'échec immuno et/ou virologique ; dépister des complications / comorbidités, comme chez toute PVVIH.

Ces données sur les PTC constituent un argument en faveur de l'instauration précoce du traitement ARV lorsque l'on diagnostique une primo-infection, mais ne permettent pas d'émettre des recommandations en termes d'arrêt du traitement chez des personnes traitées depuis la primo-infection.

RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS CONTROLEURS DU VIH

- 63.** Les patients non progressifs à long terme virémiques ont une indication à recevoir un traitement ARV pour prévenir la transmission du VIH en cas de partenaire séro-différent et en l'absence d'autres mesures de prévention de la transmission. [A]
- 64.** Les indications de traitement ARV des patients contrôleurs du VIH doivent être discutées en RCP, et en lien les cliniciens de la cohorte CODEX, en tenant compte d'une analyse globale des critères suivants : [AE]
 - Souhait du patient,
 - Niveau et cinétique de la charge virale,
 - Pente des LT CD4, niveau et évolution du ratio CD4/CD8,
 - Risque de transmission du VIH,
 - Comorbidités (notamment cancer),
 - Grossesse.

Les modalités de traitement de ces patients sont détaillées dans les chapitres « Initiation d'un premier traitement antiretroviral chez l'adulte vivant avec le VIH » et « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant ».

Références bibliographiques

1. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemée V, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med*. août 2009;15(8):871-2.
2. Peeters M, Chaix ML. Origine et diversité génétique du virus de l'immunodéficience humaine : d'où vient-il, où va-t-il ? *Virologie*. 1 mai 2013;17(3):119-31.
3. Mourez T, Simon F, Plantier JC. Non-M variants of human immunodeficiency virus type 1. *Clin Microbiol Rev*. juill 2013;26(3):448-61.
4. Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Fleminger I, Kirtley S, et al. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990-2015: a systematic review, global survey, and trend analysis. *Lancet Infect Dis*. févr 2019;19(2):143-55.
5. Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Kirtley S, Gouws-Williams E, et al. Global and regional epidemiology of HIV-1 recombinants in 1990-2015: a systematic review and global survey. *Lancet HIV*. nov 2020;7(11):e772-81.
6. Hemelaar J, Loganathan S, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Kirtley S, et al. Country Level Diversity of the HIV-1 Pandemic between 1990 and 2015. *J Virol*. 22 déc 2020;95(2):e01580-20.
7. Brand D, Capsec J, Chaillon A, Cazein F, Le Vu S, Moreau A, et al. HIV surveillance combining an assay for identification of very recent infection and phylogenetic analyses on dried spots. *AIDS*. 28 janv 2017;31(3):407-16.
8. Brand D, Moreau A, Cazein F, Lot F, Pillonel J, Brunet S, 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*. nov 2014;52(11):4010-6.
9. Visseaux B, Assoumou L, Mahjoub N, Grude M, Trabaud MA, Raymond S, et al. Surveillance of HIV-1 primary infections in France from 2014 to 2016: toward stable resistance, but higher diversity, clustering and virulence? *J Antimicrob Chemother*. 1 janv 2020;75(1):183-93.
10. Assoumou L, Bocket L, Pallier C, Grude M, Ait-Namane R, Izopet J, et al. Stable prevalence of transmitted drug resistance mutations and increased circulation of non-B subtypes in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in 2015/2016 in France. *J Antimicrob Chemother*. 1 mai 2019;74(5):1417-24.
11. Easterbrook PJ, Smith M, Mullen J, O'Shea S, Chrystie I, de Ruiter A, et al. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc*. 3 févr 2010;13:4.
12. Vabret N, Bailly-Bechet M, Najburg V, Müller-Trutwin M, Verrier B, Tangy F. 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.
13. Wymant C, Bezemer D, Blanquart F, Ferretti L, Gall A, Hall M, et al. A highly virulent variant of HIV-1 circulating in the Netherlands. *Science*. 4 févr 2022;375(6580):540-5.
14. Wertheim JO. When viruses become more virulent. *Science*. 4 févr 2022;375(6580):493-4.
15. Bocket L, Cheret A, Deuffic-Burban S, Choisy P, Gerard Y, de la Tribonnière X, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtype on first-line antiretroviral therapy effectiveness. *Antivir Ther*. 2005;10(2):247-54.
16. Wittkop L, Günthard HF, Wolf F de, Dunn D, Cozzi-Lepri A, Luca A de, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 mai 2011;11(5):363-71.
17. Bouchaud O, Le Moing V, Simon F, Ngo Van P, Perre P, Hocqueloux L, et al. 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*. 1 févr 2011;56(2):e67-69.
18. Scherrer AU, Ledergerber B, von Wyl V, Böni J, Yerly S, Klimkait T, et al. Improved virological outcome in White patients infected with HIV-1 non-B subtypes compared to subtype B. *Clin Infect Dis*. déc 2011;53(11):1143-52.
19. Dolling DI, Dunn DT, Geretti AM, Sabin CA, UK HIV Drug Resistance Database and UK Collaborative HIV Cohort Study. HIV-1 subtype and virological response to antiretroviral therapy: a confirmatory analysis. *Clin Infect Dis*. janv 2013;56(1):162-3.
20. Chaix ML, Seng R, Frange P, Tran L, Avettand-Fenoël V, Ghosn J, et al. Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in patients in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. mars 2013;56(6):880-7.

21. Lucas E, Cazein F, Brunet S, Thierry D, Pillonel J, Lot F, et al. Types, groupes et sous-types de VIH diagnostiqués en France depuis 2003 : données de huit années de surveillance. *Bull Epidemiol Hebdo.* 1 déc 2012;(46-47):533-7.
22. Barin F, Cazein F, Pillonel J, Thierry D, Semaille C, Lot F. Prevalence of HIV-2 and HIV-1 group O infections among new HIV diagnoses in France, 2003-2015. In: 9th International AIDS Society Conference on HIV Science. Paris; 2017.
23. Villabona-Arenas CJ, Domyeum J, Mouacha F, Butel C, Delaporte E, Peeters M, et al. HIV-1 group O infection in Cameroon from 2006 to 2013: Prevalence, genetic diversity, evolution and public health challenges. *Infect Genet Evol.* déc 2015;36:210-6.
24. Moisan A, De Oliveira F, Pronier C, Cappy P, Maillard A, Plantier JC. In vivo emergence of an HIV-1/MO recombinant revealed undiagnosed HIV-1/M+O co-infection. *Clin Microbiol Infect.* févr 2020;26(2):262-4.
25. Tagnoukam Ngoupo PA, Sadeuh-Mba SA, De Oliveira F, Ngo-Malabo ET, Ngoni L, Plantier JC, et al. Short Communication: Characterization of a New HIV-1 Group N Isolate Originating from a Cameroonian Patient. *AIDS Res Hum Retroviruses.* juill 2018;34(7):621-5.
26. Delaugerre C, De Oliveira F, Lascoux-Combe C, Plantier JC, Simon F. HIV-1 group N: travelling beyond Cameroon. *Lancet.* 26 nov 2011;378(9806):1894.
27. Gautheret-Dejean A, Mesmin-Poho S, Birguel J, Lemée V, Huraux JM, Plantier JC. Unequal detection of HIV type 1 group O infection by simple rapid tests. *Clin Infect Dis.* 15 juin 2008;46(12):1936-7.
28. Aghokeng AF, Mpoudi-Ngole E, Dimodi H, Atem-Tambe A, Tongo M, Butel C, 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.* 6 nov 2009;4(11):e7702.
29. Mourez T, Lemée V, Delbos V, Delaugerre C, Alessandri-Gradt E, Etienne M, et al. HIV rapid screening tests and self-tests: Be aware of differences in performance and cautious of vendors. *EBioMedicine.* nov 2018;37:382-91.
30. Gueudin M, Baron A, Alessandri-Gradt E, Lemée V, Mourez T, Etienne M, 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.* 15 août 2016;72(5):521-6.
31. Mourez T, Delaugerre C, Vray M, Lemée V, Simon F, Plantier JC. 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.* oct 2015;71:76-81.
32. Berger A, Muenchhoff M, Hourfar K, Kortenbusch M, Ambiel I, Stegmann L, et al. Severe underquantification of HIV-1 group O isolates by major commercial PCR-based assays. *Clin Microbiol Infect.* déc 2020;26(12):1688.e1-1688.e7.
33. Alessandri-Gradt E, Unal G, Baron A, Leoz M, Gueudin M, Plantier JC, et al. Performance Analysis of Three Commercial Kits Designed for RNA Quantification of HIV-1 Group O Variants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 oct 2021;88(2):220-7.
34. Unal G, Alessandri-Gradt E, Leoz M, Pavie J, Lefèvre C, Panjo H, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Group O Infection in France: Clinical Features and Immunovirological Response to Antiretrovirals. *Clin Infect Dis.* 17 mai 2018;66(11):1785-93.
35. Kouanfack C, Unal G, Schaeffer L, Kfutwah A, Aghokeng A, Mougoutou R, et al. Comparative Immunovirological and Clinical Responses to Antiretroviral Therapy Between HIV-1 Group O and HIV-1 Group M Infected Patients. *Clin Infect Dis* [Internet]. [cité 10 janv 2020]; Disponible sur: <https://academic-oup-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz371/5486535>
36. Péré H, Roques P, Talla F, Meillo H, Charpentier C, Bélec L. Sustained virological failure in Cameroonian patient infected by HIV-1 group N evidenced by sequence-based genotyping assay. *AIDS.* 19 juin 2015;29(10):1267-9.
37. Alessandri-Gradt E, De Oliveira F, Leoz M, Lemee V, Robertson DL, Feyertag F, et al. HIV-1 group P infection: towards a dead-end infection? *AIDS.* 19 juin 2018;32(10):1317-22.
38. Tebit DM, Patel H, Ratcliff A, Alessandri E, Liu J, Carpenter C, et al. HIV-1 Group O Genotypes and Phenotypes: Relationship to Fitness and Susceptibility to Antiretroviral Drugs. *AIDS Res Hum Retroviruses.* juill 2016;32(7):676-88.
39. Luk KC, Kaptué L, Zekeng L, Soriano V, Gürtler L, Devare SG, et al. Naturally occurring sequence polymorphisms within HIV type 1 group O protease. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1 nov 2001;17(16):1555-61.
40. Depatureaux A, Charpentier C, Leoz M, Unal G, Damond F, Kfutwah A, 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.* 1 févr 2011;56(2):139-45.
41. Leoz M, Depatureaux A, Vessière A, Roquebert B, Damond F, Rousset D, et al. Integrase polymorphism

- and HIV-1 group O diversity. *AIDS*. 19 juin 2008;22(10):1239-43.
42. Alessandri-Gradt E, Collin G, Tournerocche A, Bertine M, Leoz M, Charpentier C, et al. HIV-1 non-group M phenotypic susceptibility to integrase strand transfer inhibitors. *J Antimicrob Chemother*. 1 sept 2017;72(9):2431-7.
 43. Martin C, Gracias S, Charpentier C, Descamps D, Le Hingrat Q, Plantier JC, et al. HIV-1 non-group M phenotypic susceptibility in vitro to bicitegravir and cabotegravir. *J Antimicrob Chemother*. 12 août 2021;76(9):2306-9.
 44. Aghokeng AF, Kouanfack C, Peeters M, Mpoudi-Ngole E, Delaporte E. Successful Integrase Inhibitor-Based Highly Active Antiretroviral Therapy for a Multidrug-Class-Resistant HIV Type 1 Group O-Infected Patient in Cameroon. *AIDS Research and Human Retroviruses*. janv 2013;29(1):1-3.
 45. Alessandri-Gradt E, Morgand M, Delaugerre C, Peytavin G, Sellier P, Simon F, et al. HIV-1 group O resistance pathway with raltegravir is similar to HIV-1 group M. *AIDS*. 19 juin 2015;29(10):1271-3.
 46. Martin C, Unal G, Plantier JC, Alessandri-Gradt E. Bicitegravir-based antiretroviral therapy in HIV-1 group O patients: data from real-life bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide switches. *J Antimicrob Chemother*. 28 juill 2022;77(8):2305-7.
 47. Depatureaux A, Charpentier C, Collin G, Leoz M, Descamps D, Vessière A, et al. Baseline genotypic and phenotypic susceptibilities of HIV-1 group O to enfuvirtide. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2010;54(9):4016-9.
 48. Alessandri-Gradt E, Charpentier C, Leoz M, Mourez T, Descamps D, Plantier JC. Impact of natural polymorphisms of HIV-1 non-group M on genotypic susceptibility to the attachment inhibitor fostemsavir. *J Antimicrob Chemother*. 1 oct 2018;73(10):2716-20.
 49. Poisson-Arnaud L, Le Hingrat Q, Plantier JC, Alessandri-Gradt E. HIV-1 non group M phenotypic susceptibility to ibalizumab. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Virtual; 2022.
 50. Gottlieb GS, Raugi DN, Smith RA. 90-90-90 for HIV-2? Ending the HIV-2 epidemic by enhancing care and clinical management of patients infected with HIV-2. *Lancet HIV*. juill 2018;5(7):e390-9.
 51. Visseaux B, Hingrat QL, Damond F, Charpentier C, Descamps D. Physiopathologie de l'infection par le VIH-2. *Virologie*. 1 sept 2019;23(5):277-91.
 52. Ayouba A, Akoua-Koffi C, Calvignac-Spencer S, Esteban A, Locatelli S, Li H, 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*. 24 sept 2013;27(15):2488-91.
 53. Visseaux B, Bertine M, Le Hingrat Q, Ferré V, Charpentier C, Collin F, et al. HIV-2 diversity displays two clades within group A with distinct geographical distribution and evolution. *Virus Evol*. janv 2021;7(1):veab024.
 54. Stefic K, Descamps D, Plantier JC, Chaix ML. Rapport annuel d'activité du Centre national de Référence du VIH – Années 2019-2020. Paris, France; 2021.
 55. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, Damond F, Bonnet F, Simon F, et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS*. 19 févr 2008;22(4):457-68.
 56. Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A, da Silva ZJ, Andersson S, Fenyö EM, et al. Long-term follow-up of HIV-2-related AIDS and mortality in Guinea-Bissau: a prospective open cohort study. *Lancet HIV*. 1 nov 2018;S2352-3018(18)30254-6.
 57. Marlink R, Kanki P, Thior I, Travers K, Eisen G, Siby T, et al. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science*. 9 sept 1994;265(5178):1587-90.
 58. Ricard D, Wilkins A, N'Gum PT, Hayes R, Morgan G, Da Silva AP, et al. The effects of HIV-2 infection in a rural area of Guinea-Bissau. *AIDS*. juill 1994;8(7):977-82.
 59. Poulsen AG, Aaby P, Larsen O, Jensen H, Naclér A, Lisse IM, et al. 9-year HIV-2-associated mortality in an urban community in Bissau, west Africa. *Lancet*. 29 mars 1997;349(9056):911-4.
 60. Thiébaud R, Matheron S, Taieb A, Brun-Vezinet F, Chêne G, Autran B, et al. Long-term nonprogressors and elite controllers in the ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS*. 27 mars 2011;25(6):865-7.
 61. Popper SJ, Sarr AD, Travers KU, Guèye-Ndiaye A, Mboup S, Essex ME, et al. Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. *J Infect Dis*. oct 1999;180(4):1116-21.
 62. Andersson S, Norrgren H, da Silva Z, Biague A, Bamba S, Kwok S, et al. Plasma viral load in HIV-1 and HIV-2 singly and dually infected individuals in Guinea-Bissau, West Africa: significantly lower plasma virus set point in HIV-2 infection than in HIV-1 infection. *Arch Intern Med*. 27 nov 2000;160(21):3286-93.
 63. Kanki PJ, Travers KU, Mboup S, Hsieh CC, Marlink RG, Gueye-NDiaye A, et al. Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet*. 16 avr 1994;343(8903):943-6.

64. Burgard M, Jasseron C, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche 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*. 1 oct 2010;51(7):833-43.
65. Besnier JM, Barin F, Baillou A, Liard F, Choutet P, Goudeau A. Symptomatic HIV-2 primary infection. *Lancet*. 31 mars 1990;335(8692):798.
66. Matheron S, Pueyo S, Damond F, Simon F, Leprêtre A, Campa P, et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients: the French ANRS cohort. *AIDS*. 5 déc 2003;17(18):2593-601.
67. Tchounga B, Ekouevi DK, Balestre E, Dabis F. Mortality and survival patterns of people living with HIV-2. *Curr Opin HIV AIDS*. sept 2016;11(5):537-44.
68. Christiansen CB, Jessen TE, Nielsen C, Staun-Olsen P. False negative anti-HIV-1/HIV-2 ELISAs in acute HIV-2 infection. *Vox Sang*. 1996;70(3):144-7.
69. Cazals N, Le Hingrat Q, Abraham B, Da Silva P, Guindre L, Goffart S, et al. HIV-2 Primary Infection in a French 69-Year-Old Bisexual Man. *Open Forum Infect Dis*. oct 2018;5(10):ofy223.
70. Agence nationale d'évaluation en santé (ANAES). Stratégies du diagnostic biologique de l'infection due au VIH chez les sujets âgés de plus de 18 mois (à l'exclusion du dépistage sur les dons de sang et chez les donneurs d'organes ou de tissus). Paris, France: ANAES - Service des recommandations et références professionnelles; 2000 janv.
71. Avettand-Fenoel V, Damond F, Gueudin M, Matheron S, Mélard A, Collin G, et al. New sensitive one-step real-time duplex PCR method for group A and B HIV-2 RNA load. *J Clin Microbiol*. août 2014;52(8):3017-22.
72. Cohorte ANRS CO5 « Cohorte Nationale VIH2 ». Rapport d'analyse statistique version 09/2020 de la cohorte ANRS Co5 VIH2. Paris, France: ANRS MIE; 2020 sept.
73. Ekouévi DK, Avettand-Fénoël V, Tchounga BK, Coffie PA, Sawadogo A, Minta D, et al. Plasma HIV-2 RNA According to CD4 Count Strata among HIV-2-Infected Adults in the IeDEA West Africa Collaboration. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129886.
74. Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A, Isberg PE, Nowroozalizadeh S, Biague AJ, et al. Inhibition of HIV-1 disease progression by contemporaneous HIV-2 infection. *N Engl J Med*. 19 juill 2012;367(3):224-32.
75. Landman R, Damond F, Gerbe J, Brun-Vezinet F, Yeni P, Matheron S. Immunovirological and therapeutic follow-up of HIV-1/HIV-2-dually seropositive patients. *AIDS*. 28 janv 2009;23(3):426-8.
76. Cox SW, Apéria K, Albert J, Wahren B. Comparison of the sensitivities of primary isolates of HIV type 2 and HIV type 1 to antiviral drugs and drug combinations. *AIDS Res Hum Retroviruses*. déc 1994;10(12):1725-9.
77. Tantillo C, Ding J, Jacobo-Molina A, Nanni RG, Boyer PL, Hughes SH, et al. Locations of anti-AIDS drug binding sites and resistance mutations in the three-dimensional structure of HIV-1 reverse transcriptase. Implications for mechanisms of drug inhibition and resistance. *J Mol Biol*. 28 oct 1994;243(3):369-87.
78. Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer WM, Folks TM, De Clercq E, Heneine W. Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther*. févr 2004;9(1):57-65.
79. Rodés B, Sheldon J, Toro C, Jiménez V, Alvarez MA, Soriano V. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. avr 2006;57(4):709-13.
80. Desbois D, Roquebert B, Peytavin G, Damond F, Collin G, Bénard A, et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2008;52(4):1545-8.
81. Roquebert B, Damond F, Collin G, Matheron S, Peytavin G, Bénard A, et al. HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. *J Antimicrob Chemother*. nov 2008;62(5):914-20.
82. Charpentier C, Larrouy L, Collin G, Damond F, Matheron S, Chêne G, et al. In-vitro phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitor S/GSK1349572. *AIDS*. 13 nov 2010;24(17):2753-5.
83. Smith RA, Wu VH, Zavala CG, Raugi DN, Ba S, Seydi M, et al. In Vitro Antiviral Activity of Cabotegravir against HIV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2018;62(10):e01299-18.
84. Smith RA, Raugi DN, Wu VH, Zavala CG, Song J, Diallo KM, et al. Comparison of the Antiviral Activity of Bictegravir against HIV-1 and HIV-2 Isolates and Integrase Inhibitor-Resistant HIV-2 Mutants. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2019;63(5):e00014-19.
85. Visseaux B, Hurtado-Nedelec M, Charpentier C, Collin G, Storto A, Matheron S, et al. Molecular determinants of HIV-2 R5-X4 tropism in the V3 loop: development of a new genotypic tool. *J Infect Dis*. 1 janv 2012;205(1):111-20.
86. Visseaux B, Charpentier C, Hurtado-Nedelec M, Storto A, Antoine R, Peytavin G, et al. In vitro

- phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to CCR5 inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2012;56(1):137-9.
87. Nowicka-Sans B, Gong YF, McAuliffe B, Dicker I, Ho HT, Zhou N, et al. In Vitro Antiviral Characteristics of HIV-1 Attachment Inhibitor BMS-626529, the Active Component of the Prodrug BMS-663068. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1 juill 2012;56(7):3498-507.
 88. Link JO, Rhee MS, Tse WC, Zheng J, Somoza JR, Rowe W, et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. *Nature.* août 2020;584(7822):614-8.
 89. Le Hingrat Q, Collin G, Bachelard A, Ghosn J, Chalal S, Pacanowski J, et al. Ibalizumab shows in-vitro activity against group A and group B HIV-2 clinical isolates. *AIDS.* 1 juill 2022;36(8):1055-60.
 90. Toni T, Yapo V, Asahchop E, Mbamy M, Daligou M, Chenal H, et al. HIV-2 antiretroviral drug resistance and genetic diversity in Cote d'Ivoire: presence of key resistance mutations in HIV-2 naive patients from Abidjan [Abstract #121]. In: Program and Abstract of the. Dubrovnik, Croatia; 2010. p. A150-A150.
 91. Silva J, Goncalves M, Van Laethem K, Vandamme A, Gomes P, Machado J, et al. Transmission of drug resistance in HIV-2-infected patients [Abstract #121]. In: Program and Abstract of the. Dubrovnik, Croatia; 2010.
 92. Charpentier C, Visseaux B, Bénard A, Peytavin G, Damond F, Roy C, et al. Transmitted drug resistance in French HIV-2-infected patients. *AIDS.* 19 juin 2013;27(10):1671-4.
 93. Storto A, Visseaux B, Bertine M, Le Hingrat Q, Collin G, Damond F, et al. Minority resistant variants are also present in HIV-2-infected antiretroviral-naive patients. *J Antimicrob Chemother.* 1 mai 2018;73(5):1173-6.
 94. Descamps D, Damond F, Matheron S, Collin G, Campa P, Delarue 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.* oct 2004;74(2):197-201.
 95. Damond F, Collin G, Matheron S, Peytavin G, Campa P, Delarue 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.
 96. Camacho RJ. Special aspects of the treatment of HIV-2-infected patients. *Intervirology.* 2012;55(2):179-83.
 97. Ntemgwa M, Brenner BG, Oliveira M, Moisi D, Wainberg MA. Natural polymorphisms in the human immunodeficiency virus type 2 protease can accelerate time to development of resistance to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2007;51(2):604-10.
 98. Charpentier C, Eholié S, Anglaret X, Bertine M, Rouzioux C, Avettand-Fenoël V, et al. Genotypic resistance profiles of HIV-2-treated patients in West Africa. *AIDS.* 15 mai 2014;28(8):1161-9.
 99. Charpentier C, Roquebert B, Delelis O, Larrouy L, Matheron S, Tubiana R, et al. Hot spots of integrase genotypic changes leading to HIV-2 resistance to raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2011;55(3):1293-5.
 100. Smith RA, Raugi DN, Pan C, Coyne M, Hernandez A, Church B, et al. Three main mutational pathways in HIV-2 lead to high-level raltegravir and elvitegravir resistance: implications for emerging HIV-2 treatment regimens. *PLoS One.* 2012;7(9):e45372.
 101. Le Hingrat Q, Collin G, Lê M, Peytavin G, Visseaux B, Bertine M, et al. A New Mechanism of Resistance of Human Immunodeficiency Virus Type 2 to Integrase Inhibitors: A 5-Amino-Acid Insertion in the Integrase C-Terminal Domain. *Clin Infect Dis.* 1 août 2019;69(4):657-67.
 102. Stegmann S, Manea ME, Charpentier C, Damond F, Karmochkine M, Laureillard D, et al. Foscarnet as salvage therapy in HIV-2-infected patient with antiretroviral treatment failure. *J Clin Virol.* janv 2010;47(1):79-81.
 103. Bachelard A, Hingrat QL, Ferre V, Lê M, Peytavin G, Damond F, et al. Évaluation d'un traitement de sauvetage comprenant de l'ibalizumab pour la prise en charge de patients VIH-2 multi résistants. *Médecine et Maladies Infectieuses Formation.* 1 juin 2022;1(2, Supplement):S128-9.
 104. Berzow D, Descamps D, Obermeier M, Charpentier C, Kaiser R, Guertler L, et al. Human Immunodeficiency Virus-2 (HIV-2): A Summary of the Present Standard of Care and Treatment Options for Individuals Living with HIV-2 in Western Europe. *Clin Infect Dis.* 1 févr 2021;72(3):503-9.
 105. Nettles RE, Schürmann D, Zhu L, Stonier M, Huang SP, Chang I, et al. Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068, an oral HIV-1 attachment inhibitor in HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis.* 1 oct 2012;206(7):1002-11.
 106. Gartland M, Zhou N, Stewart E, Pierce A, Clark A, Ackerman P, et al. Susceptibility of global HIV-1 clinical isolates to fostemsavir using the PhenoSense® Entry assay. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1 mars 2021;76(3):648-52.
 107. Lataillade M, Zhou N, Joshi SR, Lee S, Stock DA, Hanna GJ, et al. Viral Drug Resistance Through 48 Weeks, in a Phase 2b, Randomized, Controlled Trial of the HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug,

- Fostemsavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 mars 2018;77(3):299-307.
108. Ray N, Hwang C, Healy MD, Whitcomb J, Lataillade M, Wind-Rotolo M, et al. Prediction of virological response and assessment of resistance emergence to the HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529 during 8-day monotherapy with its prodrug BMS-663068. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 sept 2013;64(1):7-15.
 109. Zhou N, Nowicka-Sans B, McAuliffe B, Ray N, Eggers B, Fang H, et al. Genotypic correlates of susceptibility to HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529, the active agent of the prodrug BMS-663068. *J Antimicrob Chemother.* mars 2014;69(3):573-81.
 110. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, Aberg JA, Pialoux G, Cahn P, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHT study. *Lancet HIV.* nov 2020;7(11):e740-51.
 111. Toma J, Weinheimer SP, Stawiski E, Whitcomb JM, Lewis ST, Petropoulos CJ, et al. Loss of asparagine-linked glycosylation sites in variable region 5 of human immunodeficiency virus type 1 envelope is associated with resistance to CD4 antibody ibalizumab. *J Virol.* avr 2011;85(8):3872-80.
 112. Pace CS, Fordyce MW, Franco D, Kao CY, Seaman MS, Ho DD. Anti-CD4 monoclonal antibody ibalizumab exhibits breadth and potency against HIV-1, with natural resistance mediated by the loss of a V5 glycan in envelope. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 janv 2013;62(1):1-9.
 113. Jullien H, Leonard M, Mesquita P, Weinheimer S, Marsolais C. Assessment of Genotypic Patterns Associated with HIV-1 Sensitivity to Ibalizumab. In: 18th European Meeting on HIV & Hepatitis; Abstract 27. Virtual; 2020.
 114. Swenson LC, Dong WWY, Mo T, Demarest J, Chapman D, Ellery S, et al. Use of cellular HIV DNA to predict virologic response to maraviroc: performance of population-based and deep sequencing. *Clin Infect Dis.* juin 2013;56(11):1659-66.
 115. Recordon-Pinson P, Raymond S, Bellecave P, Marcelin A, Soulie C, Descamps D, et al. HIV-1 dynamics and coreceptor usage in Maraviroc-treated patients with ongoing replication. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:930-5.
 116. Jubb B, Lewis M, McFadyen L, Simpson P, Mori J, Chan P, et al. Incidence of CXCR4 tropism and CCR5-tropic resistance in treatment-experienced participants receiving maraviroc in the 48-week MOTIVATE 1 and 2 trials. *Antivir Chem Chemother.* 2019;27:2040206619895706.
 117. Poveda E, Briz V, Soriano V. Enfuvirtide, the first fusion inhibitor to treat HIV infection. *AIDS Rev.* sept 2005;7(3):139-47.
 118. Joly V, Jidar K, Tatay M, Yeni P. Enfuvirtide: from basic investigations to current clinical use. *Expert Opin Pharmacother.* nov 2010;11(16):2701-13.
 119. Rose R, Gartland M, Li Z, Zhou N, Cockett M, Beloor J, et al. Clinical evidence for a lack of cross-resistance between temsavir and ibalizumab or maraviroc. *AIDS.* 1 janv 2022;36(1):11-8.
 120. Menéndez-Arias L. Mechanisms of resistance to nucleoside analogue inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Virus Res.* juin 2008;134(1-2):124-46.
 121. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med.* 4 mars 2004;350(10):1023-35.
 122. Santos-Pereira A, Triunfante V, Araújo PMM, Martins J, Soares H, Poveda E, et al. Nationwide Study of Drug Resistance Mutations in HIV-1 Infected Individuals under Antiretroviral Therapy in Brazil. *Int J Mol Sci.* 18 mai 2021;22(10):5304.
 123. Markowitz M, Grobler JA. Islatravir for the treatment and prevention of infection with the human immunodeficiency virus type 1. *Curr Opin HIV AIDS.* janv 2020;15(1):27-32.
 124. Brenner B, Turner D, Oliveira M, Moisi D, Detorio M, Carobene M, et al. A V106M mutation in HIV-1 clade C viruses exposed to efavirenz confers cross-resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS.* 3 janv 2003;17(1):F1-5.
 125. Lambert-Niclot S, Charpentier C, Storto A, Fofana D, Soulié C, Fourati S, et al. Prevalence of pre-existing resistance-associated mutations to rilpivirine, emtricitabine and tenofovir in antiretroviral-naïve patients infected with B and non-B subtype HIV-1 viruses. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1237-42.
 126. Soulie C, Santoro M, Storto A, Abdi B, Charpentier C, Armenia D, et al. Prevalence of doravirine-associated resistance mutations in HIV-1-infected antiretroviral-experienced patients from two large databases in France and Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75:1026-30.
 127. Martin EA, Lai MT, Ngo W, Feng M, Graham D, Hazuda DJ, et al. Review of Doravirine Resistance Patterns Identified in Participants During Clinical Development. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 15 déc 2020;85(5):635-42.
 128. Charpentier C, Malet I, Andre-Garnier E, Storto A, Bocket L, Amiel C, et al. Phenotypic analysis of HIV-1 E157Q integrase polymorphism and impact on virological outcome in patients initiating an integrase inhibitor-based regimen. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2018;73(4):1039-44.

129. Fourati S, Charpentier C, Amiel C, Morand-Joubert L, Reigadas S, Trabaud MA, et al. Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing on raltegravir: a French national study of raltegravir-experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 5 janv 2015;70(5):1507-12.
130. Geretti AM, Armenia D, Ceccherini-Silberstein F. Emerging patterns and implications of HIV-1 integrase inhibitor resistance: Current Opinion in Infectious Diseases. *dec 2012;25(6):677-86.*
131. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis.* 1 mars 2013;207(5):740-8.
132. Oliveira M, Ibanescu RI, Anstett K, Mésplède T, Routy JP, Robbins MA, et al. Selective resistance profiles emerging in patient-derived clinical isolates with cabotegravir, bicitegravir, dolutegravir, and elvitegravir. *Retrovirology.* 17 août 2018;15(1):56.
133. Quashie PK, Mesplède T, Han YS, Oliveira M, Singhroy DN, Fujiwara T, et al. Characterization of the R263K mutation in HIV-1 integrase that confers low-level resistance to the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir. *J Virol.* mars 2012;86(5):2696-705.
134. Ahmed N, Flavell S, Ferns B, Frampton D, Edwards SG, Miller RF, et al. Development of the R263K Mutation to Dolutegravir in an HIV-1 Subtype D Virus Harboring 3 Class-Drug Resistance. *Open Forum Infect Dis.* janv 2019;6(1):ofy329.
135. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 19 mars 2020;382(12):1124-35.
136. Rhee SY, Parkin N, Harrigan PR, Holmes S, Shafer RW. Genotypic correlates of resistance to the HIV-1 strand transfer integrase inhibitor cabotegravir. *Antiviral Res.* déc 2022;208:105427.
137. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Quercia R, Patel P, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS.* 15 juill 2021;35(9):1333-42.
138. Jeffrey JL, St Clair M, Wang P, Wang C, Li Z, Beloor J, et al. Impact of Integrase Sequences from HIV-1 Subtypes A6/A1 on the In Vitro Potency of Cabotegravir or Rilpivirine. *Antimicrob Agents Chemother.* 15 mars 2022;66(3):e0170221.
139. Hu Z, Crowell T, Jeffrey J, Kuritzkes D. Effect of L74I polymorphism on fitness of HIV-1 subtype A6 resistant to cabotegravir [CROI Abstract 506]. In: Abstracts From CROI 2022 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, USA: CROI 2022 Abstract eBook; 2022. p. 195.
140. Chaix ML, Seng R, Frange P, Tran L, Avettand-Fenoël V, Ghosn J, et al. Increasing HIV-1 Non-B Subtype Primary Infections in Patients in France and Effect of HIV Subtypes on Virological and Immunological Responses to Combined Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 15 mars 2013;56(6):880-7.
141. Lambert-Niclot S, Grude M, Chaix M, Charpentier C, Reigadas S, Le Guillou-Guillemette H, et al. Emerging resistance mutations in PI-naïve patients failing an atazanavir-based regimen (ANRS multicentre observational study). *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:2147-51.
142. Descamps D, Lambert-Niclot S, Marcelin AG, Peytavin G, Roquebert B, Katlama C, et al. Mutations associated with virological response to darunavir/ritonavir in HIV-1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Antimicrob Chemother.* mars 2009;63(3):585-92.
143. Boffito M, Miralles D, Hill A. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily in treatment-naïve and -experienced patients. *HIV Clin Trials.* déc 2008;9(6):418-27.
144. Bester SM, Wei G, Zhao H, Adu-Ampratwum D, Iqbal N, Courouble VV, et al. Structural and mechanistic bases for a potent HIV-1 capsid inhibitor. *Science.* 16 oct 2020;370(6514):360-4.
145. Gupta SK, Berhe M, Crofoot G, Benson P, Ramgopal M, Sims J, et al. Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet HIV.* janv 2023;10(1):e15-23.
146. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, Castagna A, Richmond GJ, Sinclair GI, et al. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 12 mai 2022;386(19):1793-803.
147. Bester SM, Adu-Ampratwum D, Annamalai AS, Wei G, Briganti L, Murphy BC, et al. Structural and Mechanistic Bases of Viral Resistance to HIV-1 Capsid Inhibitor Lenacapavir. *mBio.* 26 oct 2022;13(5):e0180422.
148. Margot N, Ram R, Rhee M, Callebaut C. Absence of Lenacapavir (GS-6207) Phenotypic Resistance in HIV Gag Cleavage Site Mutants and in Isolates with Resistance to Existing Drug Classes. *Antimicrob Agents Chemother.* 17 févr 2021;65(3):e02057-20.
149. Assoumou L, Charpentier C, Recordon-Pinson P, Grudé M, Pallier C, Morand-Joubert L, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated

- patients with viral load >50 copies/mL: a 2014 French nationwide study. *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2017;72(6):1769-73.
150. Descamps D, Delaugerre C, Masquelier B, Ruffault A, Marcelin AG, Izopet J, et al. Repeated HIV-1 resistance genotyping external quality assessments improve virology laboratory performance. *J Med Virol.* févr 2006;78(2):153-60.
 151. Brun-Vézinet F, Costagliola D, Khaled MA, Calvez V, Clavel F, Clotet B, et al. Clinically validated genotype analysis: guiding principles and statistical concerns. *Antivir Ther.* août 2004;9(4):465-78.
 152. Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, de Luca A, Palmisano L, Paraskevis D, et al. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev.* juin 2011;13(2):77-108.
 153. Wirden M, Soulie C, Valantin M, Fourati S, Simon A, Lambert-Niclot S, et al. Historical HIV-RNA resistance test results are more informative than proviral DNA genotyping in cases of suppressed or residual viraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:709-12.
 154. Delaugerre C, Braun J, Charreau I, Delarue S, Nere ML, de Castro N, et al. Comparison of resistance mutation patterns in historical plasma HIV RNA genotypes with those in current proviral HIV DNA genotypes among extensively treated patients with suppressed replication. *HIV Med.* oct 2012;13(9):517-25.
 155. Vandekerckhove LPR, Wensing AMJ, Kaiser R, Brun-Vézinet F, Clotet B, De Luca A, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis.* mai 2011;11(5):394-407.
 156. Delobel P, Cazabat M, Saliou A, Loiseau C, Coassin L, Raymond S, et al. Primary resistance of CCR5-tropic HIV-1 to maraviroc cannot be predicted by the V3 sequence. *J Antimicrob Chemother.* nov 2013;68(11):2506-14.
 157. Descamps D, Assoumou L, Chaix M, Chaillon A, Pakianather S, de Rougemont A, et al. National sentinel surveillance of transmitted drug resistance in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in France over a decade: 2001-2011. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2626-31.
 158. de Salazar A, Viñuela L, Fuentes A, Teyssou E, Charpentier C, Lambert-Niclot S, et al. Transmitted Drug Resistance to Integrase-Based First-Line Human Immunodeficiency Virus Antiretroviral Regimens in Mediterranean Europe. *Clinical Infectious Diseases.* 1 mai 2023;76(9):1628-35.
 159. Marcelin A, Charpentier C, Bellecave P, Abdi B, Chaix M, Ferre V, et al. Factors associated with the emergence of integrase resistance mutations in patients failing dual or triple integrase inhibitor-based regimens in a French national survey. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76:2400-6.
 160. Metzner KJ, Rauch P, Walter H, Boesecke C, Zöllner B, Jessen H, et al. Detection of minor populations of drug-resistant HIV-1 in acute seroconverters. *AIDS.* 4 nov 2005;19(16):1819-25.
 161. Johnson JA, Li JF, Wei X, Lipscomb J, Irlbeck D, Craig C, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med.* 29 juill 2008;5(7):e158.
 162. Nicot F, Saliou A, Raymond S, Sauné K, Dubois M, Massip P, et al. Minority variants associated with resistance to HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors during primary infection. *J Clin Virol.* oct 2012;55(2):107-13.
 163. Metzner KJ, Scherrer AU, Preiswerk B, Joos B, von Wyl V, Leemann C, et al. Origin of minority drug-resistant HIV-1 variants in primary HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 1 oct 2013;208(7):1102-12.
 164. Paredes R, Lalama CM, Ribaudo HJ, Schackman BR, Shikuma C, Giguel F, et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis.* mars 2010;201(5):662-71.
 165. Li JZ, Paredes R, Ribaudo HJ, Svarovskaia ES, Metzner KJ, Kozal MJ, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA.* 6 avr 2011;305(13):1327-35.
 166. Raymond S, Nicot F, Pallier C, Bellecave P, Maillard A, Trabaud M, et al. Impact of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Minority Variants on the Virus Response to a Rilpivirine-Based First-line Regimen. *Clin Infect Dis.* 2018;66:1588-94.
 167. Dimeglio C, Raymond S, Nicot F, Jeanne N, Carcenac R, Lefebvre C, et al. Impact of the mutational load on the virological response to a first-line rilpivirine-based regimen. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2019;74(3):718-21.
 168. Mbunkah HA, Bertagnolio S, Hamers RL, Hunt G, Inzaule S, Rinke De Wit TF, et al. Low-Abundance Drug-Resistant HIV-1 Variants in Antiretroviral Drug-Naïve Individuals: A Systematic Review of Detection Methods, Prevalence, and Clinical Impact. *J Infect Dis.* 27 avr 2020;221(10):1584-97.
 169. Metzner KJ, Rauch P, von Wyl V, Leemann C, Grube C, Kuster H, et al. Efficient suppression of minority drug-resistant HIV type 1 (HIV-1) variants present at primary HIV-1 infection by ritonavir-boosted

- protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 1 avr 2010;201(7):1063-71.
170. Lataillade M, Chiarella J, Yang R, Schnittman S, Wirtz V, Uy J, et al. Prevalence and clinical significance of HIV drug resistance mutations by ultra-deep sequencing in antiretroviral-naïve subjects in the CASTLE study. *PLoS One.* 3 juin 2010;5(6):e10952.
 171. Perrier M, Visseaux B, Landman R, Joly V, Todesco E, Yazdanpanah Y, et al. No impact of HIV-1 protease minority resistant variants on the virological response to a first-line PI-based regimen containing darunavir or atazanavir. *J Antimicrob Chemother.* 1 janv 2018;73(1):173-6.
 172. Inzaule SC, Hamers RL, Noguera-Julian M, Casadellà M, Parera M, Rinke de Wit TF, et al. Primary resistance to integrase strand transfer inhibitors in patients infected with diverse HIV-1 subtypes in sub-Saharan Africa. *J Antimicrob Chemother.* 1 mai 2018;73(5):1167-72.
 173. Dalmat RR, Makhsous N, Pepper GG, Magaret A, Jerome KR, Wald A, et al. Limited Marginal Utility of Deep Sequencing for HIV Drug Resistance Testing in the Age of Integrase Inhibitors. *J Clin Microbiol.* déc 2018;56(12):e01443-18.
 174. Nguyen T, Fofana DB, Lê MP, Charpentier C, Peytavin G, Wirlden M, et al. Prevalence and clinical impact of minority resistant variants in patients failing an integrase inhibitor-based regimen by ultra-deep sequencing. *J Antimicrob Chemother.* 1 sept 2018;73(9):2485-92.
 175. Ávila-Ríos S, García-Morales C, Matías-Florentino M, Romero-Mora KA, Tapia-Trejo D, Quiroz-Morales VS, et al. Pretreatment HIV-drug resistance in Mexico and its impact on the effectiveness of first-line antiretroviral therapy: a nationally representative 2015 WHO survey. *Lancet HIV.* déc 2016;3(12):e579-91.
 176. Inzaule SC, Hamers RL, Noguera-Julian M, Casadellà M, Parera M, Kityo C, et al. Clinically relevant thresholds for ultrasensitive HIV drug resistance testing: a multi-country nested case-control study. *Lancet HIV.* nov 2018;5(11):e638-46.
 177. Derache A, Iwuji CC, Baisley K, Danaviah S, Marcelin AG, Calvez V, et al. Impact of Next-generation Sequencing Defined Human Immunodeficiency Virus Pretreatment Drug Resistance on Virological Outcomes in the ANRS 12249 Treatment-as-Prevention Trial. *Clin Infect Dis.* 2 juill 2019;69(2):207-14.
 178. Swenson LC, Mo T, Dong WWY, Zhong X, Woods CK, Thielen A, et al. Deep V3 sequencing for HIV type 1 tropism in treatment-naive patients: a reanalysis of the MERIT trial of maraviroc. *Clin Infect Dis.* oct 2011;53(7):732-42.
 179. Rodriguez C, Nere ML, Demontant V, Charreau I, Mercier-Darty M, Delagreverie H, et al. Ultra-deep sequencing improves the detection of drug resistance in cellular DNA from HIV-infected patients on ART with suppressed viraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1 nov 2018;73(11):3122-8.
 180. Todesco E, Surgers L, Marcelin AG, Calvez V, Meynard JL, Morand-Joubert L. Presence of Minority Resistant Variants After Failure of a Tenofovir, Emtricitabine, and Rilpivirine Regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 juin 2016;72(2):e43-45.
 181. Todesco E, Rodriguez C, Morand-Joubert L, Mercier-Darty M, Desire N, Wirlden M, et al. Improved detection of resistance at failure to a tenofovir, emtricitabine and efavirenz regimen by ultradeep sequencing. *J Antimicrob Chemother.* mai 2015;70(5):1503-6.
 182. Gantner P, Morand-Joubert L, Sueur C, Raffi F, Fagard C, Lascoux-Combe C, et al. Drug resistance and tropism as markers of the dynamics of HIV-1 DNA quasispecies in blood cells of heavily pretreated patients who achieved sustained virological suppression. *J Antimicrob Chemother.* mars 2016;71(3):751-61.
 183. Michelini Z, Galluzzo CM, Pirillo MF, Francisci D, Degli Antoni A, Vivarelli A, et al. HIV-1 DNA dynamics and variations in HIV-1 DNA protease and reverse transcriptase sequences in multidrug-resistant patients during successful raltegravir-based therapy. *J Med Virol.* déc 2016;88(12):2115-24.
 184. Nouchi A, Nguyen T, Valantin M, Simon A, Sayon S, Agher R, et al. Dynamics of drug resistance-associated mutations in HIV-1 DNA reverse transcriptase sequence during effective ART. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:2141-6.
 185. Palich R, Teyssou E, Sayon S, Abdi B, Soulie C, Cuzin L, et al. Kinetics of Archived M184V Mutation in Treatment-Experienced Virologically Suppressed HIV-Infected Patients. *J Infect Dis.* 2022;225:502-9.
 186. Andreatta K, Willkom M, Martin R, Chang S, Wei L, Liu H, et al. Switching to bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide maintained HIV-1 RNA suppression in participants with archived antiretroviral resistance including M184V/I. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2019;74(12):3555-64.
 187. Olearo F, Nguyen H, Bonnet F, Yerly S, Wandeler G, Stoeckle M, et al. Impact of the M184V/I Mutation on the Efficacy of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir Therapy in HIV Treatment-Experienced Patients. *Open Forum Infect Dis.* oct 2019;6(10):ofz330.
 188. Charpentier C, Montes B, Perrier M, Meftah N, Reynes J. HIV-1 DNA ultra-deep sequencing analysis at initiation of the dual therapy

- dolutegravir + lamivudine in the maintenance DOLLAM pilot study. *J Antimicrob Chemother.* 1 oct 2017;72(10):2831-6.
189. Rial-Crestelo D, de Miguel R, Montejano R, Dominguez-Dominguez L, Aranguren-Rivas P, Esteban-Cantos A, et al. Long-term efficacy of dolutegravir plus lamivudine for maintenance of HIV viral suppression in adults with and without historical resistance to lamivudine: Week 96 results of ART-PRO pilot study. *J Antimicrob Chemother.* 11 févr 2021;76(3):738-42.
 190. Hocqueloux L, Allavena C, Sécher S, Makinson A, Rey D, Huleux T, et al. Archived mutation M184V does not increase virologic failure during maintenance therapy with dolutegravir + lamivudine in the French DAT/AIDS cohort. In: *The 18th European AIDS Conference (EACS 2021).* London; 2021.
 191. Santoro MM, Armenia D, Teyssou E, Santos JR, Charpentier C, Lambert-Niclot S, et al. Virological efficacy of switch to DTG plus 3TC in a retrospective observational cohort of suppressed HIV-1 patients with or without past M184V: the LAMRES study. *J Glob Antimicrob Resist.* 7 août 2022;31:52-62.
 192. Rodriguez C, Soulié C, Marcelin A, Calvez V, Descamps D, Charpentier C, et al. HIV-1 Coreceptor Usage Assessment by Ultra-Deep Pyrosequencing and Response to Maraviroc. *PLoS One.* 2015;10:e0127816.
 193. Davey RT, Bhat N, Yoder C, Chun TW, Metcalf JA, Dewar R, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 déc 1999;96(26):15109-14.
 194. Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev Med.* 2002;53:557-93.
 195. Wong JK, Hezareh M, Günthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Spina CA, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science.* 14 nov 1997;278(5341):1291-5.
 196. Chun TW, Carruth L, Finzi D, Shen X, DiGiuseppe JA, Taylor H, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature.* 8 mai 1997;387(6629):183-8.
 197. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med.* juin 2003;9(6):727-8.
 198. Yukl SA, Kaiser P, Kim P, Telwatte S, Joshi SK, Vu M, et al. HIV latency in isolated patient CD4+ T cells may be due to blocks in HIV transcriptional elongation, completion, and splicing. *Sci Transl Med.* 28 févr 2018;10(430):eaap9927.
 199. Pardons M, Baxter AE, Massanella M, Pagliuzza A, Fromentin R, Dufour C, et al. Single-cell characterization and quantification of translation-competent viral reservoirs in treated and untreated HIV infection. *PLoS Pathog.* févr 2019;15(2):e1007619.
 200. Leyre L, Kroon E, Vandergeeten C, Sacdalan C, Colby DJ, Buranapraditkun S, et al. Abundant HIV-infected cells in blood and tissues are rapidly cleared upon ART initiation during acute HIV infection. *Sci Transl Med.* 4 mars 2020;12(533):eaav3491.
 201. Trémeaux P, Lenfant T, Boufassa F, Essat A, Mélard A, Gousset M, et al. Increasing contribution of integrated forms to total HIV DNA in blood during HIV disease progression from primary infection. *EBioMedicine.* mars 2019;41:455-64.
 202. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science.* 15 mars 1996;271(5255):1582-6.
 203. Schacker T, Little S, Connick E, Gebhard K, Zhang ZQ, Krieger J, et al. Productive infection of T cells in lymphoid tissues during primary and early human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 15 févr 2001;183(4):555-62.
 204. Chomont N, El-Far M, Ancuta P, Trautmann L, Procopio FA, Yassine-Diab B, et al. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med.* août 2009;15(8):893-900.
 205. Ait-Ammar A, Kula A, Darcis G, Verdikt R, De Wit S, Gautier V, et al. Current Status of Latency Reversing Agents Facing the Heterogeneity of HIV-1 Cellular and Tissue Reservoirs. *Front Microbiol.* 2019;10:3060.
 206. Dufour C, Gantner P, Fromentin R, Chomont N. The multifaceted nature of HIV latency. *J Clin Invest.* 1 juin 2021;131(11):151380.
 207. Kandathil AJ, Sugawara S, Balagopal A. Are T cells the only HIV-1 reservoir? *Retrovirology.* 20 déc 2016;13(1):86.
 208. Gagne M, Michaels D, Schiralli Lester GM, Gummuru S, Wong WW, Henderson AJ. Strength of T cell signaling regulates HIV-1 replication and establishment of latency. *PLoS Pathog.* mai 2019;15(5):e1007802.
 209. Cantero-Pérez J, Grau-Expósito J, Serra-Peinado C, Rosero DA, Luque-Ballesteros L, Astorga-Gamaza A, et al. Resident memory T cells are a cellular reservoir for HIV in the cervical mucosa. *Nat Commun.* 18 oct 2019;10(1):4739.

210. Wong JK, Yukl SA. Tissue reservoirs of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. juill 2016;11(4):362-70.
211. Avettand-Fènoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, Cheret A, Frange P, Melard A, et al. Total HIV-1 DNA, a Marker of Viral Reservoir Dynamics with Clinical Implications. *Clin Microbiol Rev*. oct 2016;29(4):859-80.
212. Estes JD, Kityo C, Ssali F, Swainson L, Makamdop KN, Del Prete GQ, et al. Defining total-body AIDS-virus burden with implications for curative strategies. *Nat Med*. nov 2017;23(11):1271-6.
213. Fletcher CV, Staskus K, Wietgreffe SW, Rothenberger M, Reilly C, Chipman JG, et al. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 févr 2014;111(6):2307-12.
214. Bui JK, Sobolewski MD, Keele BF, Spindler J, Musick A, Wiegand A, et al. Proviruses with identical sequences comprise a large fraction of the replication-competent HIV reservoir. *PLoS Pathog*. mars 2017;13(3):e1006283.
215. Abrahams MR, Joseph SB, Garrett N, Tyers L, Moeser M, Archin N, et al. The replication-competent HIV-1 latent reservoir is primarily established near the time of therapy initiation. *Sci Transl Med*. 9 oct 2019;11(513):eaaw5589.
216. Ren Y, Huang SH, Macedo AB, Ward AR, Alberto WDC, Klevorn T, et al. Selective BCL-XL Antagonists Eliminate Infected Cells from a Primary-Cell Model of HIV Latency but Not from Ex Vivo Reservoirs. *J Virol*. 12 juill 2021;95(15):e0242520.
217. Gantner P, Pagliuzza A, Pardons M, Ramgopal M, Routy JP, Fromentin R, et al. Single-cell TCR sequencing reveals phenotypically diverse clonally expanded cells harboring inducible HIV proviruses during ART. *Nat Commun*. 14 août 2020;11(1):4089.
218. O'Doherty U, Swiggard WJ, Jeyakumar D, McGain D, Malim MH. A sensitive, quantitative assay for human immunodeficiency virus type 1 integration. *J Virol*. nov 2002;76(21):10942-50.
219. Avettand-Fènoël V, Chaix ML, Blanche S, Burgard M, Floch C, Toure K, et al. LTR real-time PCR for HIV-1 DNA quantitation in blood cells for early diagnosis in infants born to seropositive mothers treated in HAART area (ANRS CO 01). *J Med Virol*. févr 2009;81(2):217-23.
220. Vandergeeten C, Fromentin R, Merlini E, Lawani MB, DaFonseca S, Bakeman W, et al. Cross-clade ultrasensitive PCR-based assays to measure HIV persistence in large-cohort studies. *J Virol*. nov 2014;88(21):12385-96.
221. Eriksson S, Graf EH, Dahl V, Strain MC, Yukl SA, Lysenko ES, et al. Comparative analysis of measures of viral reservoirs in HIV-1 eradication studies. *PLoS Pathog*. févr 2013;9(2):e1003174.
222. Abdel-Mohsen M, Richman D, Siliciano RF, Nussenzweig MC, Howell BJ, Martinez-Picado J, et al. Recommendations for measuring HIV reservoir size in cure-directed clinical trials. *Nat Med*. sept 2020;26(9):1339-50.
223. Chun TW, Murray D, Justement JS, Hallahan CW, Moir S, Kovacs C, et al. Relationship between residual plasma viremia and the size of HIV proviral DNA reservoirs in infected individuals receiving effective antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1 juill 2011;204(1):135-8.
224. Lambert-Niclot S, Grude M, Meynard JL, Marcelin AG, Valantin MA, Flandre P, et al. Ultrasensitive Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Load as a Marker of Treatment Choice for Simplification Strategies. *Clin Infect Dis*. 28 nov 2018;67(12):1883-9.
225. Bruner KM, Wang Z, Simonetti FR, Bender AM, Kwon KJ, Sengupta S, et al. A quantitative approach for measuring the reservoir of latent HIV-1 proviruses. *Nature*. févr 2019;566(7742):120-5.
226. Gaebler C, Lorenzi JCC, Oliveira TY, Nogueira L, Ramos V, Lu CL, et al. Combination of quadruplex qPCR and next-generation sequencing for qualitative and quantitative analysis of the HIV-1 latent reservoir. *J Exp Med*. 7 oct 2019;216(10):2253-64.
227. Procopio FA, Fromentin R, Kulpa DA, Brehm JH, Bebin AG, Strain MC, et al. A Novel Assay to Measure the Magnitude of the Inducible Viral Reservoir in HIV-infected Individuals. *EBioMedicine*. août 2015;2(8):874-83.
228. Baxter AE, Niessl J, Fromentin R, Richard J, Porichis F, Charlebois R, et al. Single-Cell Characterization of Viral Translation-Competent Reservoirs in HIV-Infected Individuals. *Cell Host Microbe*. 14 sept 2016;20(3):368-80.
229. Passaes CPB, Bruel T, Decalf J, David A, Angin M, Monceaux V, et al. Ultrasensitive HIV-1 p24 Assay Detects Single Infected Cells and Differences in Reservoir Induction by Latency Reversal Agents. *J Virol*. 15 mars 2017;91(6):e02296-16.
230. Ulfhammer G, Edén A, Antinori A, Brew BJ, Calcagno A, Cinque P, et al. Cerebrospinal Fluid Viral Load Across the Spectrum of Untreated Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection: A Cross-Sectional Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 31 août 2022;75(3):493-502.
231. Canestri A, Lescure FX, Jaureguierry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive

- antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 1 mars 2010;50(5):773-8.
232. Nightingale S, Michael BD, Fisher M, Winston A, Nelson M, Taylor S, et al. CSF/plasma HIV-1 RNA discordance even at low levels is associated with up-regulation of host inflammatory mediators in CSF. *Cytokine.* juill 2016;83:139-46.
 233. Joseph SB, Trunfio M, Kincer LP, Calcagno A, Price RW. What can characterization of cerebrospinal fluid escape populations teach us about viral reservoirs in the central nervous system? *AIDS.* 1 déc 2019;33 Suppl 2:S171-9.
 234. Bavaro DF, Calamo A, Lepore L, Fabrizio C, Saracino A, Angarano G, et al. Cerebrospinal fluid compartmentalization of HIV-1 and correlation with plasma viral load and blood-brain barrier damage. *Infection.* juin 2019;47(3):441-6.
 235. Joseph SB, Kincer LP, Bowman NM, Evans C, Vinikoor MJ, Lippincott CK, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Detected in the Central Nervous System (CNS) After Years of Suppressive Antiretroviral Therapy Can Originate from a Replicating CNS Reservoir or Clonally Expanded Cells. *Clin Infect Dis.* 27 sept 2019;69(8):1345-52.
 236. Soulie C, Descamps D, Grudé M, Schneider V, Trabaud MA, Morand-Joubert L, et al. Antiretroviral-naïve and -treated HIV-1 patients can harbour more resistant viruses in CSF than in plasma. *J Antimicrob Chemother.* févr 2015;70(2):566-72.
 237. Soulié C, Fourati S, Lambert-Niclot S, Tubiana R, Canestri A, Girard PM, et al. HIV genetic diversity between plasma and cerebrospinal fluid in patients with HIV encephalitis. *AIDS.* 24 sept 2010;24(15):2412-4.
 238. Vassallo M, De Monte A, Durant J, Dunais B, Cottalorda J. Selection of the R263K mutation to dolutegravir in cerebrospinal fluid HIV-1 virus in one patient with HIV-associated neurocognitive disorders. *AIDS.* 10 sept 2016;30(14):2257-8.
 239. Tong CYW, Costelloe S, Hubb J, Mullen J, O'Shea S, Marta M, et al. Deep Sequencing of HIV-1 in Cerebrospinal Fluid. *Clin Infect Dis.* 15 sept 2015;61(6):1022-5.
 240. Gega A, Kozal MJ, Chiarella J, Lee E, Peterson J, Hecht FM, et al. Deep sequencing of HIV-1 variants from paired plasma and cerebrospinal fluid during primary HIV infection. *J Virus Erad.* 2015;1(4):264-8.
 241. Giatsou E, Abdi B, Plu I, Desire N, Palich R, Calvez V, et al. Ultradeep sequencing reveals HIV-1 diversity and resistance compartmentalization during HIV-encephalopathy. *AIDS.* 1 sept 2020;34(11):1609-14.
 242. Soulié C, Tubiana R, Simon A, Lambert-Niclot S, Malet I, Canestri A, et al. Presence of HIV-1 R5 viruses in cerebrospinal fluid even in patients harboring R5X4/X4 viruses in plasma. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 mai 2009;51(1):60-4.
 243. Vázquez-Santiago F, García Y, Rivera-Román I, Noel RJ, Wojna V, Meléndez LM, et al. Longitudinal Analysis of Cerebrospinal Fluid and Plasma HIV-1 Envelope Sequences Isolated From a Single Donor with HIV Asymptomatic Neurocognitive Impairment. *J Virol Antivir Res.* 2015;4(1).
 244. Tiraboschi JM, Niubo J, Curto J, Podzamczar D. Maraviroc concentrations in cerebrospinal fluid in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 15 déc 2010;55(5):606-9.
 245. Ferretti F, Gianotti N, Lazzarin A, Cinque P. Central nervous system HIV infection in « less-drug regimen » antiretroviral therapy simplification strategies. *Semin Neurol.* févr 2014;34(1):78-88.
 246. Arendt G, Schlonies S, Orhan E, Stüve O. Simplification of combination antiretroviral therapy (cART) and the brain-a real-life experience. *J Neurovirol.* avr 2019;25(2):174-82.
 247. Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR, Coombs RW, Delany-Moretlwe S, Nakku-Joloba E, et al. Genital HIV-1 RNA Quantity Predicts Risk of Heterosexual HIV-1 Transmission. *Sci Transl Med.* 6 avr 2011;3(77):77ra29.
 248. Gantner P, Ghosn J. Genital reservoir: a barrier to functional cure? *Curr Opin HIV AIDS.* sept 2018;13(5):395-401.
 249. Osborne BJW, Sheth PM, Yi TJ, Kovacs C, Benko E, Porte C la, et al. Impact of antiretroviral therapy duration and intensification on isolated shedding of HIV-1 RNA in semen. *J Infect Dis.* 15 avr 2013;207(8):1226-34.
 250. Gutierrez-Valencia A, Benmarzouk-Hidalgo OJ, Rivas-Jeremías I, Espinosa N, Trujillo-Rodríguez M, Fernandez-Magdaleno T, et al. Viral Kinetics in Semen With Different Antiretroviral Families in Treatment-Naïve Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 15 août 2017;65(4):551-6.
 251. Ghosn J, Assoumou L, Lascoux-Combe C, Peytavin G, Amat K, Gabassi A, et al. HIV-1 RNA Kinetics in Blood Plasma and in Seminal Plasma of Men Starting a Dolutegravir-Based Triple-Combination Regimen at the Time of Primary HIV-1 Infection. *The Journal of Infectious Diseases.* 1 janv 2022;225(1):116-20.
 252. Imaz A, Scevola S, Niubo J, Domingo P, Verdejo G, Curran A, et al. HIV-1 RNA decay in semen and rectum with DTG plus 3TC versus BIC/FTC/TAF. In:

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Virtual; 2022.

253. Mariaggi AA, Bauer R, Charre C, Gardienet E, Meiffredy V, Ajana F, et al. HIV-1-RNA and total HIV-1-DNA loads in the genital compartment in men receiving dolutegravir- versus darunavir-based combined ART (cART) regimens during primary HIV infection. *J Antimicrob Chemother.* 23 févr 2022;77(3):735-9.
254. Fernández-González M, García JA, Padilla S, García-Abellán J, Agulló V, Gutiérrez F, et al. Rectal and seminal HIV-1 RNA decay towards virological suppression in infected MSM initiating dolutegravir/abacavir/lamivudine. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2020;75(3):668-74.
255. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet.* 15 juin 2019;393(10189):2428-38.
256. Hocqueloux L, Gubavu C, Prazuck T, De Dieuleveult B, Guinard J, Sève A, et al. Genital Human Immunodeficiency Virus-1 RNA and DNA Shedding in Virologically Suppressed Individuals Switching From Triple- to Dual- or Monotherapy: Pooled Results From 2 Randomized, Controlled Trials. *Clin Infect Dis.* 15 avr 2020;70(9):1973-9.
257. Charpentier C, Peytavin G, Raffi F, Burdet C, Landman R, Lê MP, et al. Pharmacovirological analyses of blood and male genital compartment in patients receiving dolutegravir + lamivudine dual therapy as a switch strategy (ANRS 167 LAMIDOL trial). *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2020;75(6):1611-7.
258. Lambert-Niclot S, Assoumou L, De Truchis P, Fofana DB, Amat K, Bellet J, et al. No significant change on reservoir in QUATUOR: a 4/7 days a week maintenance strategy. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; 2020.
259. Manigart O, Crepin M, Leroy V, Meda N, Valea D, Janoff EN, et al. Effect of perinatal zidovudine prophylaxis on the evolution of cell-free HIV-1 RNA in breast milk and on postnatal transmission. *J Infect Dis.* 15 oct 2004;190(8):1422-8.
260. Rollins N, Mahy M, Becquet R, Kuhn L, Creek T, Mofenson L. Estimates of peripartum and postnatal mother-to-child transmission probabilities of HIV for use in Spectrum and other population-based models. *Sex Transm Infect.* déc 2012;88 Suppl 2:i44-51.
261. Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Learn GH, Fouda GG, Kang HH, Mahlokozera T, et al. Origin and evolution of HIV-1 in breast milk determined by single-genome amplification and sequencing. *J Virol.* mars 2011;85(6):2751-63.
262. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, Nguyen A, Goujard C, Meyer L, et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis.* 1 oct 2005;41(7):1053-6.
263. Deeks SG, Walker BD. Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity.* sept 2007;27(3):406-16.
264. Gurdasani D, Iles L, Dillon DG, Young EH, Olson AD, Naranbhai V, et al. A systematic review of definitions of extreme phenotypes of HIV control and progression. *AIDS.* 14 janv 2014;28(2):149-62.
265. Olson AD, Meyer L, Prins M, Thiebaut R, Gurdasani D, Guiguet M, et al. An evaluation of HIV elite controller definitions within a large seroconverter cohort collaboration. *PLoS One.* 2014;9(1):e86719.
266. Lamine A, Caumont-Sarcos A, Chaix ML, Saez-Cirion A, Rouzioux C, Delfraissy JF, et al. Replication-competent HIV strains infect HIV controllers despite undetectable viremia (ANRS EP36 study). *AIDS.* 11 mai 2007;21(8):1043-5.
267. Blankson JN, Bailey JR, Thayil S, Yang HC, Lassen K, Lai J, et al. Isolation and characterization of replication-competent human immunodeficiency virus type 1 from a subset of elite suppressors. *J Virol.* mars 2007;81(5):2508-18.
268. O'Connell KA, Brennan TP, Bailey JR, Ray SC, Siliciano RF, Blankson JN. Control of HIV-1 in elite suppressors despite ongoing replication and evolution in plasma virus. *J Virol.* juill 2010;84(14):7018-28.
269. Miura T, Brockman MA, Schneidewind A, Lobritz M, Pereyra F, Rathod A, et al. HLA-B57/B*5801 human immunodeficiency virus type 1 elite controllers select for rare gag variants associated with reduced viral replication capacity and strong cytotoxic T-lymphocyte [corrected] recognition. *J Virol.* mars 2009;83(6):2743-55.
270. Lécuroux C, Sáez-Cirión A, Girault I, Versmisse P, Boufassa F, Avettand-Fenoël V, et al. Both HLA-B*57 and plasma HIV RNA levels contribute to the HIV-specific CD8+ T cell response in HIV controllers. *J Virol.* janv 2014;88(1):176-87.
271. Canouï E, Lécuroux C, Avettand-Fenoël V, Gousset M, Rouzioux C, Saez-Cirion A, et al. A Subset of Extreme Human Immunodeficiency Virus (HIV) Controllers Is Characterized by a Small HIV Blood Reservoir and a Weak T-Cell Activation Level. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx064.
272. Sáez-Cirión A, Lacabaratz C, Lambotte O, Versmisse P, Urrutia A, Boufassa F, et al. HIV controllers exhibit potent CD8 T cell capacity to

suppress HIV infection ex vivo and peculiar cytotoxic T lymphocyte activation phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 avr 2007;104(16):6776-81.

273. Vingert B, Benati D, Lambotte O, de Truchis P, Slama L, Jeannin P, et al. HIV controllers maintain a population of highly efficient Th1 effector cells in contrast to patients treated in the long term. *J Virol.* oct 2012;86(19):10661-74.
274. Benati D, Galperin M, Lambotte O, Gras S, Lim A, Mukhopadhyay M, et al. Public T cell receptors confer high-avidity CD4 responses to HIV controllers. *J Clin Invest.* 1 juin 2016;126(6):2093-108.
275. Galperin M, Farenc C, Mukhopadhyay M, Jayasinghe D, Decroos A, Benati D, et al. CD4+ T cell-mediated HLA class II cross-restriction in HIV controllers. *Sci Immunol.* 8 juin 2018;3(24):eaat0687.
276. Angin M, Volant S, Passaes C, Lecuroux C, Monceaux V, Dillies MA, et al. Metabolic plasticity of HIV-specific CD8+ T cells is associated with enhanced antiviral potential and natural control of HIV-1 infection. *Nat Metab.* juill 2019;1(7):704-16.
277. Perdomo-Celis F, Passaes C, Monceaux V, Volant S, Boufassa F, de Truchis P, et al. Reprogramming dysfunctional CD8+ T cells to promote properties associated with natural HIV control. *J Clin Invest.* 1 juin 2022;132(11):e157549.
278. Lambotte O, Pollara J, Boufassa F, Moog C, Venet A, Haynes BF, et al. High antibody-dependent cellular cytotoxicity responses are correlated with strong CD8 T cell viral suppressive activity but not with B57 status in HIV-1 elite controllers. *PLoS One.* 2013;8(9):e74855.
279. Noel N, Lerolle N, Lécroux C, Goujard C, Venet A, Saez-Cirion A, et al. Immunologic and Virologic Progression in HIV Controllers: The Role of Viral « Blips » and Immune Activation in the ANRS CO21 CODEX Study. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131922.
280. Chereau F, Madec Y, Sabin C, Obel N, Ruiz-Mateos E, Chrysos G, et al. Impact of CD4 and CD8 dynamics and viral rebounds on loss of virological control in HIV controllers. *PLoS One.* 2017;12(4):e0173893.
281. Avettand-Fenoel V, Bayan T, Gardiennet E, Boufassa F, Lopez P, Lecuroux C, et al. Dynamics in HIV-DNA levels over time in HIV controllers. *J Int AIDS Soc.* janv 2019;22(1):e25221.
282. Boufassa F, Saez-Cirion A, Lechenadec J, Zucman D, Avettand-Fenoel V, Venet A, et al. CD4 dynamics over a 15 year-period among HIV controllers enrolled in the ANRS French observatory. *PLoS One.* 21 avr 2011;6(4):e18726.
283. Noel N, Boufassa F, Lécroux C, Saez-Cirion A, Bourgeois C, Dunyach-Remy C, et al. Elevated IP10 levels are associated with immune activation and low CD4+ T-cell counts in HIV controller patients. *AIDS.* 20 févr 2014;28(4):467-76.
284. Okulicz JF, Marconi VC, Landrum ML, Wegner S, Weintrob A, Ganesan A, et al. Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the US Department of Defense HIV natural history study. *J Infect Dis.* 1 déc 2009;200(11):1714-23.
285. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K, et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis.* 1 janv 2008;197(1):126-33.
286. Pereyra F, Lo J, Triant VA, Wei J, Buzon MJ, Fitch KV, et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS.* 28 nov 2012;26(18):2409-12.
287. Noël N, Gominet M, Meyer L, Boufassa F, Lambotte O. Cardiovascular Events in the French ANRS HIV Controller Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 oct 2019;82(2):e32-4.
288. Crowell TA, Ganesan A, Berry SA, Deiss RG, Agan BK, Okulicz JF, et al. Hospitalizations among HIV controllers and persons with medically controlled HIV in the U.S. Military HIV Natural History Study. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):20524.
289. Dominguez-Molina B, Leon A, Rodriguez C, Benito JM, Lopez-Galindez C, Garcia F, et al. Analysis of Non-AIDS-Defining Events in HIV Controllers. *Clin Infect Dis.* 15 mai 2016;62(10):1304-9.
290. Leon A, Perez I, Ruiz-Mateos E, Benito JM, Leal M, Lopez-Galindez C, et al. Rate and predictors of progression in elite and viremic HIV-1 controllers. *AIDS.* 15 mai 2016;30(8):1209-20.
291. Noël N, Saez-Cirion A, Avettand-Fenoel V, Boufassa F, Lambotte O. HIV controllers: to treat or not to treat? Is that the right question? *Lancet HIV.* déc 2019;6(12):e878-84.
292. Li JZ, Segal FP, Bosch RJ, Lalama CM, Roberts-Toler C, Delagrevier H, et al. Antiretroviral Therapy Reduces T-cell Activation and Immune Exhaustion Markers in Human Immunodeficiency Virus Controllers. *Clin Infect Dis.* 10 avr 2020;70(8):1636-42.
293. Chun TW, Shawn Justement J, Murray D, Kim CJ, Blazkova J, Hallahan CW, et al. Effect of antiretroviral therapy on HIV reservoirs in elite controllers. *J Infect Dis.* 1 nov 2013;208(9):1443-7.
294. Hatano H, Yukl SA, Ferre AL, Graf EH, Somsouk M, Sinclair E, et al. Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers. *PLoS Pathog.* 2013;9(10):e1003691.

295. Boufassa F, Lechenadec J, Meyer L, Costagliola D, Hunt PW, Pereyra F, et al. Blunted response to combination antiretroviral therapy in HIV elite controllers: an international HIV controller collaboration. *PLoS One*. 2014;9(1):e85516.
296. Plaçais L, Boufassa F, Lécuroux C, Gardiennet E, Avettand-Fenoel V, Saez-Cirion A, et al. Antiretroviral therapy for HIV controllers: Reasons for initiation and outcomes in the French ANRS-CO21 CODEX cohort. *EClinicalMedicine*. juill 2021;37:100963.
297. Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, Lafeuillade A, Cardon B, Viard JP, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS*. 19 juin 2010;24(10):1598-601.
298. Sáez-Ciri3n A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog*. mars 2013;9(3):e1003211.
299. Namazi G, Fajnzylber JM, Aga E, Bosch RJ, Acosta EP, Sharaf R, et al. The Control of HIV After Antiretroviral Medication Pause (CHAMP) Study: Posttreatment Controllers Identified From 14 Clinical Studies. *J Infect Dis*. 5 nov 2018;218(12):1954-63.

Participants

Coordination

Pr Pierre Delobel, Infectiologue, CHU de Toulouse

Groupe de travail

Pr Véronique Avettand-Fenoël, Virologue, CHU d'Orléans (**coordinatrice du groupe de travail**)

Dr Laurence Bocket, Virologue, CHU de Lille

Dr Marie-Laure Chaix, Virologue, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris

Pr Charlotte Charpentier, Virologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris

Dr Florence Damond, Virologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris

Mr Cédric Daniel, Représentant associatif, TRT-5 CHV, Actions Traitements

Dr Pierre Gantner, Virologue, CHU de Strasbourg

Mme Mélanie Jaudon, Représentante associatif, TRT-5 CHV, Actions Traitements

Pr Larence Morand-Joubert, Virologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris

Pr Nicolas Noël, Interniste, AP-HP Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Pr Jean-Christophe Plantier, Virologue, CHU de Rouen

Dr Stéphanie Raymond, Virologue, CHU de Toulouse

Dr Cathia Soulié, Virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Karl Stefic, Virologue, CHU de Tours

Groupe de lecture

Dr Kazali Alidinou, Virologue, CHU de Lille

Dr Elisabeth André-Garnier, Virologue, CHU de Nantes

Pr Constance Delaugerre, Virologue, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris

Pr Diane Descamps, Virologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris

Dr Pierre De Truchis, Infectiologue, AP-HP Hôpital Raymond-Poincaré, Garches

Pr Jacques Izopet, Virologue, CHU de Toulouse

Dr Sidonie Lambert, Virologue, AP-HP Hôpital Saint Antoine, Paris

Dr Caroline Lascoux, Infectiologue, AP-HP Hôpital Saint Louis, Paris

Pr Anne-Geneviève Marcelin, Virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Pr Jacques Reynes, Infectiologue, CHU de Montpellier

Dr Roland Tubiana, Infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Groupe transversal de synthèse des recommandations VIH

Dr Fanny Alby-Laurent, Pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Dr Cédric Arvieux, Infectiologue, CHU de Rennes

Pr Véronique Avettand-Fenoël, Virologue, CHU d'Orléans

Pr Fabrice Bonnet, Interniste, CHU de Bordeaux

Dr Julie Bottero, Infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny

Pr Olivier Bouchaud, Infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny

Pr André Cabie, Infectiologue, CHU de la Martinique
Dr Karen Champenois, Epidémiologiste, Inserm, Paris
Pr Antoine Cheret, Infectiologue, CHU de la Guadeloupe
Dr Guillaume Conort, Médecin généraliste, Penne-d'Agenais
Dr Cyrille Delpierre, Epidémiologiste, Inserm, Toulouse
Dr Catherine Dollfus, Pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris (jusqu'au 19/03/2024)
Pr Albert Faye, Pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris
Mr Hugues Fischer, TRT-T CHV, Act Up Paris
Pr Cécile Goujard, Interniste, AP-HP Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Dr Christine Jacomet, Infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand (jusqu'au 01/12/2022)
Dr Marie Lachatre, Infectiologue, AP-HP Hôpital Cochin et Hôpital Necker, Paris
Pr Fanny Lanternier, Infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris
Mme Marianne L'Henaff, TRT-5 CHV, Arcat

Dr Florence Lot, Epidémiologiste, Santé publique France
Pr Alain Makinson, Infectiologue, CHU de Montpellier
Pr Laurent Mandelbrot, Gynécologue-Obstétricien, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, Colombes
Pr Sophie Matheron, Infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris
Dr Olivier Paccoud, Infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris
Mme Hélène Pollard, TRT-5 CHV, Sol En Si
Dr David Rey, Infectiologue, CHU de Strasbourg
Dr Quentin Richier, Infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris
Pr Caroline Solas, Pharmacologue, AP-HM Hôpital de la Timone, Marseille
Dr Cathia Soulie, Virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Roland Tubiana, Infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Stéphane Tuffier, Médecin de Santé Publique, Copenhague, Danemark

Remerciements

Le CNS et l'ANRS-MIE tiennent à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Table des figures

Figure 1: Algorithme de dépistage de l'infection VIH	12
Figure 2 : Cycle de réplication du VIH et cibles des antirétroviraux actuels	30
Figure 3 : Puissance des antirétroviraux et barrière génétique du VIH à la résistance	31
Figure 4 : Fréquence de résistance du VIH-1 à une ou plusieurs classes d'ARV en primo-infection en France (2021-2022)	39
Figure 5 : Fréquence de résistance du VIH-1 aux différentes classes thérapeutiques en primo-infection en France (2021-2022)	39
Figure 6: Niveaux d'ADN VIH total dans différentes situations cliniques, d'après Avettand-Fenoel et coll.	52

Table des tableaux

Tableau 1 : Indications à la mise sous traitement ou à une surveillance rapprochée en vue de l'introduction (ou non) d'un traitement ARV chez les patients contrôleurs naturels du VIH-1 **60**

Abréviations et acronymes

ABC	Abacavir
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADVIH	Autotest de dépistage du VIH
ALAT	Alanine amino-transférase
ANRS MIE	Agence nationale de recherche sur le Sida, les hépatites virales et les maladies infectieuses émergentes
ARN	Acide ribonucléique
ARV	Antirétroviral
ATV	Atazanavir
BIC	Bictegravir
CAB	Cabotegravir
CAB-LP	Cabotegravir longue durée d'action
CeGIDD	Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic du VIH, des hépatites virales et des IST
CNR	Centre national de référence
CNS	Conseil national du Sida et des hépatites virales
CRF	Forme recombinante circulante
CV	Charge virale
DOR	Doravirine
DRV	Darunavir
DRV/r	Darunavir/ritonavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay
ETR	Etravirine
EVG	Elvitegravir
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat
FTC	Emtricitabine
FTR	Fostemsavir
HIC	HIV controller, individu contrôleur naturel du VIH
IN	Intégrase

INI	Inhibiteur de l'intégrase
INNTI	Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteur de protéase
ISL	Islatravir
IST	Infection sexuellement transmissible
LCS	Liquide cébrospinal
LEN	Lenacapavir
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
MVC	Maraviroc
NGS	Next-generation sequencing, séquençage de nouvelle génération
NVP	Nevirapine
PBMC	Cellules mononuclées du sang périphérique
PCR	Réaction de polymérase en chaîne
PR	Protéase
PrEP	Prophylaxie préexposition
PTC	Post-treatment controller, contrôleur post-traitement
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
RAL	Raltegravir
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RPV	Rilpivirine
RPV-LP	Rilpivirine longue durée d'action
RT	Reverse transcriptase, transcriptase inverse
SHD	Séquençage à haut débit
SIV	Virus de l'immunodéficience simienne
TAF	Tenofovir alafenamide
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
TPE	Traitement post-exposition
TROD	Test rapide d'orientation diagnostique
3TC	Lamivudine
VHB	Virus de l'hépatite B

VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VVIH	Vivant avec le VIH
ZDV	Zidovudine

L'ANRS Maladie infectieuses émergentes et le CNS, ont été missionnés par le ministre chargé de la santé pour conduire une actualisation des recommandations françaises de prise en charge du VIH, des hépatites virales, et des IST.

L'actualisation des recommandations est placée sous la responsabilité du Pr. Pierre Delobel.

Les travaux sont réalisés sous l'égide de l'ANRS | MIE et du CNS, et de la HAS pour les chapitres ayant trait aux aspects de thérapeutique anti-infectieuse, curative et préventive.

Retrouvez tous les chapitres sur
www.cns.sante.fr et www.anrs.fr
