



HAL
open science

Infection par le VIH-1 groupe O : étude des caractéristiques épidémiologiques et de la réponse immuno-virologique aux antirétroviraux

Guillemette Unal

► **To cite this version:**

Guillemette Unal. Infection par le VIH-1 groupe O : étude des caractéristiques épidémiologiques et de la réponse immuno-virologique aux antirétroviraux. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COmUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLS131 . tel-01877499

HAL Id: tel-01877499

<https://theses.hal.science/tel-01877499>

Submitted on 19 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Infection par le VIH-1 groupe O : Etude des caractéristiques épidémiologiques et de la réponse immuno- virologique aux antirétroviraux

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à Université Paris Sud

École doctorale n°570 EDSP | Santé Publique
Spécialité de doctorat: santé Publique : Epidémiologie

Thèse présentée et soutenue au Kremlin Bicêtre, le 28 Mai 2018, par

Guillemette UNAL

Composition du Jury :

Madame Bénédicte Stengel Directrice de recherche, Université Paris Sud (INSERM U1018)	Président
Madame Marie-Laure Chaix Maitre de Conférence, Université Paris Diderot (INSERM U941)	Rapporteur
Monsieur Nicolas Nagot Professeur, Université de Montpellier (INSERM UMR1058)	Rapporteur
Madame Sophie Matheron Professeur, Université Paris Diderot (INSERM UMR1137)	Examineur
Madame Laurence Meyer Professeur, Université Paris Sud (INSERM U1018)	Directeur de thèse
Monsieur Jean-Christophe Plantier Professeur, Université de Rouen (EA 2656)	Co-Directeur de thèse
Monsieur François Simon Professeur, Université Paris Diderot (INSERM U941)	Invité

*A Anne-Marie,
A mes amis, ma famille,
A mes parents, mes frères et sœurs,*

*Pour l'intérêt que vous avez toujours porté à cette thèse,
Pour votre présence à mes côtés, votre soutien inestimable et sans faille depuis toutes ces années.*

REMERCIEMENTS

J'adresse mes plus sincères remerciements

Au Dr Bénédicte Stengel, pour m'avoir fait le grand honneur de présider ce jury de thèse.

Au Dr Marie-Laure Chaix et au Pr Nicolas Nagot, pour avoir accepté la charge d'être rapporteurs de ce travail, c'est un privilège de bénéficier de votre expertise.

A Sophie Matheron, pour m'avoir fait l'honneur d'être examinateur de cette thèse et pour le temps consacré à en juger le contenu.

Au Pr François Simon, pour votre contribution à ces travaux et l'intérêt que vous y avez toujours porté ainsi que pour vos encouragements tout au long de ce parcours. Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

Au Pr Laurence Meyer, pour avoir accepté très spontanément d'encadrer cette thèse. Pendant toutes ces années, tes conseils et tes remarques m'ont permis de progresser. Un grand merci d'avoir partagé ton expérience et tes connaissances.

Au Pr Jean-Christophe Plantier, pour la confiance que tu m'as accordée dès le début en me permettant de travailler dans ton équipe et en me confiant ces projets de recherche qui m'ont passionnée. Je te remercie de m'avoir encouragée à faire cette thèse et de ton implication jusqu'à son aboutissement.

Je remercie également très chaleureusement,

Muriel Vray, c'est grâce à toi que tout a commencé, je te remercie de m'avoir proposé ce travail dans DYNAMO il y a presque 10 ans et pour le soutien que tu m'as toujours apporté depuis.

Toute l'équipe de DYNAMO, auprès de qui j'ai eu le plaisir d'apprendre une partie de mon métier. Merci de votre dynamisme et de votre enthousiasme qui ont permis de mener à bien ce projet.

Toute l'équipe ORIVAO, à Rouen et dans les différents sites de prises en charge pour leur détermination qui a permis le recueil des données des patients VIH-1/O.

Toute l'équipe du Kremlin Bicêtre, particulièrement à Rémonie Seng, Lorraine Plessis, Fanny Chereau et Henry Panjo pour votre aide précieuse dans la réalisation des analyses ainsi que pour votre accueil et la disponibilité dont vous avez fait preuve à chacun de mes passages parisiens.

Laura Schaeffer, Lénaig Lefouler et l'équipe de l'Institut Pasteur de Paris, pour votre patience, votre disponibilité et pour nos multiples échanges aussi fructueux qu'intéressants.

Tous mes collègues du site ANRS Cameroun, pour toutes ces années où j'ai eu le plaisir de travailler à vos côtés, de bénéficier de votre expérience et pour tous les bons moments passés ensemble à Yaoundé.

Ainsi que tous mes collègues Rouennais :

Toute l'équipe du COREVIH, pour la compréhension et le soutien dont vous avez toujours fait preuve, particulièrement ces derniers mois.

Toute l'équipe du laboratoire de virologie de Rouen, pour m'avoir fait une place dans le monde mystérieux de la virologie, pour votre dynamisme, votre bonne humeur et pour tous les bons moments que nous avons partagés ensemble.

A mes supers complices de thèse, merci pour tout !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. Epidémiologie du VIH	1
I.1. Découverte du VIH	1
I.2. Situation actuelle	1
II. Histoire naturelle et prise en charge de l'infection à VIH-1	3
II.1. Histoire naturelle de l'infection par le VIH-1 et évolution vers le stade SIDA	3
II.1.1. Primo-infection	4
II.1.2. Phase cliniquement asymptomatique	5
II.1.3. Stade Sida	5
II.2. Prise en charge thérapeutique	5
II.2.1. Traitements ARV	6
II.2.2. Evolution des recommandations de traitements françaises	9
II.2.3. Réponse au traitement ARV	12
III. Origine et diversité génétique du VIH	13
III.1. Origine simienne des VIH	13
III.2. Diversité génétique du VIH-1	16
III.2.1. VIH-1 groupe M (VIH-1/M)	16
III.2.1.1. Origine de l'épidémie de VIH-1/M	16
III.2.1.2. Evolution génétique du VIH-1/M	16
III.2.2. VIH-1 groupe O (VIH-1/O)	17
III.2.2.1. Découverte du groupe O	17
III.2.2.2. Origine de l'épidémie à VIH-1/O	18
III.2.2.3. Evolution génétique du VIH-1/O	19
IV. Spécificité du VIH-1/O	22
IV.1. Diffusion limitée des VIH-1/O	22
IV.1.1. Cas particulier du Cameroun	22
IV.1.1.1. Prévalence du VIH	22
IV.1.1.2. Accès aux traitements ARV	23
IV.1.1.3. Prévalence du VIH-1/O	23
IV.1.2. En dehors du Cameroun	24
IV.2. Diagnostic du VIH-1/O	25
IV.3. Suivi virologique	26
IV.4. Histoire Naturelle	27

IV.5.	Prise en charge thérapeutique.....	28
IV.5.1.	Polymorphisme des régions cibles des ARV et résistance naturelle	28
IV.5.2.	Réponse immuno-virologique aux ARV	29

RATIONNEL, OBJECTIFS ET METHODOLOGIE..... 32

PARTIE I : CARACTERISTIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIH-1 GROUPE O 34

I. Epidémiologie moléculaire de la résistance transmise chez les patients infectés par un VIH-1/O.. 34

I.1.	Contexte de l'étude.....	35
I.2.	Patients et Méthodes.....	36
I.2.1.	Population de l'étude	36
I.2.2.	Analyse de résistance	36
I.3.	Résultats.....	37
I.3.1.	Caractéristiques de la population de l'étude	37
I.3.2.	Prévalence de la résistance transmise	38
I.3.3.	Transmission intra-couple d'un virus multi-résistant	42
I.4.	Discussion.....	46

II. Infection par le VIH-1 groupe O en France : caractéristiques cliniques et réponse immuno-virologique aux traitements antirétroviraux 49

II.1.	Contexte de l'étude ORIVAO.....	51
II.2.	Patients et Méthodes.....	52
II.2.1.	Schéma de l'étude ORIVAO	52
II.2.2.	Identification des patients VIH-1/O dans le cadre du RES-O.....	52
II.2.3.	Inclusion dans ORIVAO	53
II.2.4.	Recueil de données	54
II.2.4.1.	Données recueillies	54
II.2.5.	Analyses statistiques	55
II.2.5.1.	Analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques	55
II.2.5.2.	Analyse de l'évolution naturelle de l'infection	55
II.2.5.3.	Analyse des réponses immunologique et virologique aux ARV	56
II.2.5.4.	Analyse à la dernière visite.....	57
II.3.	Résultats	57
II.3.1.	Inclusion dans ORIVAO	57
II.3.2.	Caractéristiques épidémiologiques des patients infectés VIH-1/O en France	59
II.3.3.	Evolution naturelle de l'infection par un VIH-1/O.....	62
II.3.4.	Réponse immuno-virologique à une cARV	64
II.3.4.1.	Réponse immunologique.....	66

II.3.4.2. Réponse virologique	69
II.3.5. Caractéristiques immuno-virologiques des patients suivis à partir de 2007	70
II.4. Discussion	73

PARTIE II : COMPARAISON DES REPONSES IMMUNO-VIROLOGIQUES AUX ARV ENTRE LES PATIENTS VIH-1/O ET VIH-1/M..... 76

I. Comparaison des patients suivis en France	76
I.1. Contexte	77
I.2. Patients et Méthodes	78
I.2.1. La cohorte ANRS CO09 – COPANA.....	78
I.2.1.1. Schéma de l'étude et critères d'inclusion	78
I.2.1.2. Modalités de suivi et données recueillies.....	78
I.2.2. Analyses statistiques	79
I.2.2.1. Sélection de la population d'étude.....	79
I.2.2.2. Comparaison de la réponse Immuno-virologique à cARV	79
I.3. Résultats.....	81
I.3.1. Sélection des patients VIH-1/M pour la comparaison.....	81
I.3.2. Comparaison des patients VIH-1/O et VIH-1/M à l'initiation de la cARV	82
I.3.3. Comparaison des réponses immunologique et virologique	85
I.3.3.1. Réponse immunologique.....	85
I.3.3.2. Réponse virologique	91
I.4. Discussion	97
II. Comparaison des patients suivis au Cameroun.....	101
II.1. Contexte de l'étude DYNAMO	102
II.2. Patients et Méthodes.....	103
II.2.1. Schéma de l'étude DYNAMO	103
II.2.2. Critères d'inclusion	103
II.2.3. Critères de jugement	104
II.2.4. Prise en charge	104
II.2.4.1. Traitements de l'étude	104
II.2.4.2. Recrutement des patients	105
II.2.5. Suivi et recueil des données	105
II.2.6. Eléments statistiques.....	106
II.2.6.1. Taille de l'échantillon.....	106
II.2.6.2. Analyses statistiques	106
II.2.7. Surveillance de l'essai	107
II.2.8. Ethique	107

II.3.	Résultats	107
II.3.1.	Inclusion et suivis des patients	107
II.3.2.	Caractéristiques des patients à l'initiation	108
II.3.3.	Critère de jugement principal.....	110
II.3.4.	Critères de jugement secondaire	111
II.3.4.1.	Réponse virologique à la cARV	111
II.3.4.2.	Réponse immunologique à la cARV	112
II.3.4.3.	Evènements cliniques	113
II.4.	Discussion	114
CONCLUSION ET PERSPECTIVES		118
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		123
ANNEXES.....		129

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution des niveaux de CVp(a) et de CD4 (b) sans traitement lors de l'infection par le VIH adapté de [12]	3
Figure 2: Schéma du cycle de réplication du VIH-1 et des cibles des ARV.....	7
Figure 3: Chronologie de la mise sur le marché des antirétroviraux	8
Figure 4: Historique des recommandations françaises d'initiation d'un traitement ARV d'après les rapports français d'experts [10, 29-34]	11
Figure 5: Diversité des VIS et origine du VIH.....	14
Figure 6: Les VIS des chimpanzés et des gorilles dans l'ouest de l'Afrique centrale sont à l'origine du VIH-1.....	15
Figure 7: Arbre phylogénétique à partir de 190 séquences de VIH-1/M.....	17
Figure 8: Diversification des VIH-1/O.....	20
Figure 9: Arbre phylogénétique des VIH-1/O.....	21
Figure 10: prévalence du VIH dans les différentes régions du Cameroun en 2011, d'après [64]	22
Figure 11: Représentation de la distribution des VIH-1/O dans le monde en fonction du nombre de cas rapportés dans la littérature. Adapté de [73].	24
Figure 12: Evaluation du traitement antirétroviral des patients infectés par un VIH-1/O.....	30
Figure 13: Lien phylogénétique entre les souches de RBF132 et RBF218.	43
Figure 14: Prise en charge thérapeutique des patients RBF132 et RBF218 :	45
Figure 15: Diagramme de flux représentatif de l'inclusion et du suivi des patients VIH-1/O dans ORIVAO au 05/2014.....	58
Figure 16: Sites de prise en charge des patients VIH-1/O dans le cadre d'ORIVAO	59

Figure 17: Arbre phylogénétique des 98 souches VIH-1/O caractérisées dans l'étude	62
Figure 18: Courbe de Kaplan-Meier du temps pour atteindre le stade C avant l'initiation de cARV chez les patients VIH-1/O.....	63
Figure 19: Diagramme représentant la sélection des VIH-1/O pour l'analyse de la réponse à une cARV et l'analyse des données immuno-virologiques à la dernière visite chez les patients toujours suivis depuis 2007.....	65
Figure 20: Estimation de l'évolution des VCD4 à partir d'un modèle linéaire à effet mixte (droite) et représentation des VCD4 observées pendant la cARV (cercle).	67
Figure 21: Estimation de l'évolution des CD4 pendant les deux premières années de la 1 ^{ère} ligne de traitement de cARV, d'après un modèle linéaire à effets mixtes à deux pentes.....	68
Figure 22: Courbe de Kaplan-Meier représentant le temps nécessaire pour atteindre une première CVp < 200 cp/mL depuis l'initiation de la cARV, (N=49).	70
Figure 23: Diagramme représentant la sélection des patients VIH-1/O et VIH-1/M.....	81
Figure 24 : Evolution des CD4 pendant la cARV chez les patients VIH-1/O et VIH-1/M depuis l'initiation	86
Figure 25 : Courbe de la probabilité cumulée d'avoir une CVp<200 cp/mL, dans la population globale estimée par la méthode de Kaplan-Meier, en fonction du groupe de VIH.....	92
Figure 26: Courbe de probabilité cumulée d'avoir une CVp<200 cp/mL chez les patients africains, estimée par la méthode de Kaplan-Meier, en fonction du groupe de VIH	93
Figure 27 : Courbe de la probabilité cumulée d'avoir une CVp<200 cp/mL, chez les patients qui ont initié un traitement avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004 estimée par la méthode de Kaplan-Meier, en fonction du groupe.....	94
Figure 28: Courbe de la probabilité cumulée d'avoir un échec estimée par la méthode de Kaplan-Meier en fonction du groupe de VIH, en population générale	95

Figure 29: Courbe de la probabilité cumulée d'avoir un échec estimée par la méthode de Kaplan-Meier en fonction du groupe. Chez les patients d'origine Africaine	96
Figure 30 : Courbe de la probabilité cumulée, estimée par la méthode de Kaplan-Meier, d'avoir un échec en fonction du groupe de VIH, chez les patients ayant initié un traitement à partir de 2004 avec 2INTI+1IP/r	97
Figure 31 : Diagramme de flux représentant la sélection et le suivi des patients dans l'étude	108

LISTE DES TABLES

Tableau 1: Classification de l'ensemble des infections liées au VIH selon le CDC,	4
Tableau 2: Nombre de sérums VIH-1/O réactifs identifié parmi les patients séropositifs pour le VIH dans 12 pays d'Afrique. D'après [58].....	19
Tableau 3: Caractéristiques des patients au diagnostic de l'infection VIH en fonction de l'existence ou non d'un séquençage pré-traitement	38
Tableau 4: Liste des positions et mutations associées à la résistance pour la protéase du VIH-1/M et retrouvées en tant que polymorphisme naturel ou résistance transmise parmi les 41 séquences de VIH-1/O.....	39
Tableau 5: Liste des positions et mutations associées à la résistance pour la transcriptase inverse du VIH-1/M et retrouvées en tant que polymorphisme naturel ou résistance transmise parmi les 41 séquences de VIH-1/O	40
Tableau 6: Pourcentage des mutations décrites dans la base de Stanford en fonction du sous-type de VIH-1/M.....	41
Tableau 7 : Caractéristiques des patients au moment du diagnostic VIH.	60
Tableau 8: Caractéristiques immunologiques et virologiques des patients	66
Tableau 9: Pentas de réponse immunologique à la cARV, estimées à partir d'un modèle mixte en fonction de la 1 ^{ère} ligne de traitement : INNTI vs IP/r.....	69
Tableau 10: Caractéristiques des 85 patients suivis entre 2007 et 2014	72
Tableau 11: Comparaison des caractéristiques des patients à l'initiation du traitement ARV en fonction du groupe, VIH-1/O versus VIH-1/M	83
Tableau 12 : Pays d'origine des patients africains	84
Tableau 13: Caractéristiques des patients en fonction du groupe de VIH	85

Tableau 14: Réponse immunologique à la cARV en fonction du groupe de variants.....	87
Tableau 15 : Caractéristiques des patients d'origine Africaine à l'initiation du traitement en fonction du groupe de VIH	88
Tableau 16: Réponse immunologique à cARV en fonction du groupe chez patients d'origine Africaine.	88
Tableau 17 : Caractéristiques des patients qui initient la cARV avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004, en fonction du groupe.....	89
Tableau 18: Description des IP reçus à l'initiation du traitement.....	90
Tableau 19: Réponse immunologique à cARV en fonction du groupe chez 31 patients VIH-1/O et 253 patients VIH-1/M qui initient un traitement avec 2INTI+1IP/r.....	90
Tableau 20 : Principales caractéristiques des patients VIH-1/O et VIH-1/M à l'inclusion.....	110
Tableau 21 : Proportion de patients avec une CVp<60 cp/mL à S24, S48 et S96 en fonction du groupe de VIH.....	111
Tableau 22 : Proportion de patients avec un gain de CD4 >50 % entre l'initiation de cARV et S24, S48 et S96 en fonction du groupe de VIH	112
Tableau 23 : Estimation de l'évolution des CD4 entre l'initiation de la cARV et S96 en fonction du groupe de VIH-1	113
Tableau 24 : Nombre de patients décédés, ayant eu des évènements indésirables graves, des évènements indésirables liés au VIH.....	114

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites virales
ARV	AntiRétroViral
cARV	Combinaison AntiRétroViral
CDC	Center for Disease Control and prevention
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CNR	Centre National de Référence
CPC	Centre Pasteur du Cameroun
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	« Circulating Recombinant Form » ou Forme Recombinante Circulante
CVp	Charge Virale plasmatique
EDS	Enquête Démographique de Santé à Indicateur Multiple
FHDH	French Hospital Database on HIV
HSH	Hommes ayant des relations sexuelles avec des Hommes
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IE	Inhibiteur d'Entrée
INI	Inhibiteurs d'Intégrase
INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidique de la transcriptase Inverse
INTI	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IP	Inhibiteur de Protéase
IQR	Intervalle interquartile
LAV	Lymphadenopathy Associated Virus
MAR	Mutations Associées à la Résistance
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PNH	Primate Non Humain
PVVIH	Personne Vivant avec le VIH

RDC	République Démocratique du Congo
SIDA	Syndrome de l'Immuno-Déficience Acquise
TME	Transmission Mère-Enfant
URF	« Unique Recombinant Form » ou Forme Recombinante Unique
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VIS	Virus de l'Immunodéficience Simienne

LISTE DES ABREVIATIONS DES TRAITEMENTS ARV

3TC	Lamivudine
ABC	Abacavir
ATV/r	Atazanavir/ritonavir
AZT	Zidovudine
d4T	Stavudine
ddI	Didanosine
DRV/r	Darunavir/ritonavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat
FPV/r	Fosamprenavir/ritonavir
IDV/r	Indinavir/ritonavir
LPV/r	Lopinavir
NVP	Nevirapine
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirine
SQV/r	Saquinavir/ritonavir
TDF	Tenofovir Disoproxil sous forme de Fumarate

LISTE DES TRAVAUX ISSUS DE LA THESE

Publications scientifique

- **Unal G, Mourez T, Leoz M, Alessandri-Gradt E, Le Guillou-Guillemette H, Chenebault JM, Meyer L, Plantier JC; RES-O Surveillance Network.** First report of transmission of a highly resistant strain of HIV-1 group O. AIDS. 2016 ;30(16):2565-2568.
- **Unal G, Alessandri-Gradt E, Leoz M, Pavie J, Lefevre C, Panjo H, Charpentier C, Descamps D, Barin F, Simon F, Meyer L, Plantier JC.** HIV-1 group O infection in France: clinical features and immunovirological response to antiretrovirals, Clin Infect Dis, 2017
- **C. Kouanfack, G. Unal, L. Schaeffer, A. Kfutwah, A. Aghokeng, R. Mougnotou, N. Noumsi, E. Alessandri-Gradt, E. Delaporte, F. Simon, M. Vray, J.-C. Plantier.** Comparative Immunovirological responses to combined antiretroviral therapy between HIV-1 group O- and HIV-1 group M-infected patients (DynaMO study ANRS 12168), *en cours de rédaction*

Communications affichées

- **Unal G, Alessandri-Gradt E, Leoz M, Pavie J, Lefèvre C, Panjo H, Charpentier C, Descamps D, Barin F, Simon F, Meyer L, JC.Plantier JC** Immuno-virological response to cART of HIV-1 group O infected patients – ANRSEP50 ORIVAO Study - AIDS 2016, Durban, Afrique du Sud - Abstract TUPEB037

INTRODUCTION

I. EPIDEMIOLOGIE DU VIH

I.1. DECOUVERTE DU VIH

Le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) est un rétrovirus humain isolé en 1983 à l'Institut Pasteur de Paris [1], à partir d'une biopsie de ganglion lymphatique prélevé chez un patient qui présentait une lymphoadénopathie généralisée. Tout d'abord dénommé « Lymphoadenopathy Associated Virus » (LAV), puis Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), il est responsable du Syndrome de l'Immuno-Déficience Acquise (SIDA) qui entraîne une défaillance du système immunitaire chez des personnes n'ayant aucune autre cause pouvant expliquer cette défaillance. Les premiers cas de SIDA ont été diagnostiqués à posteriori et ont été rapportés aux Etats-Unis par le Center for Disease Control and Prevention (CDC) entre 1970 et 1981 [2]. Il s'agissait de cas de patients homosexuels traités pour différentes pathologies d'origine infectieuse (pneumonie *Pneumocystis carinii*, infections à CMV) ou de cancers (maladie de Kaposi généralisée, cancers rares de causes inexplicables). Un test sérologique permettant de diagnostiquer des patients séropositifs pour le VIH a été mis en place dès 1984 [3-6].

I.2. SITUATION ACTUELLE

Plus de trente ans après sa découverte, le VIH est responsable de plus de 75 millions d'infections et 36,7 (Intervalle de Confiance à 95% (IC95%) [30.8 ; 42.9]) millions de personnes vivent actuellement avec ce virus [7]. En 2016, le nombre de nouvelles infections dans le monde était estimé à 1,8 million [IC95% : 1,6 million ; 2,1 millions], en baisse de 35 % par rapport à 2000. Le nombre de décès a connu un pic en 2004, puis a diminué de 42 % pour atteindre 1 million [830 000 ; 1,2 million] en 2016 [8].

Les deux tiers de la population infectée vivent en Afrique Sub-saharienne, où le nombre de nouvelles infections était estimé à 1,4 million [1,2 million ; 1,5 million] en 2015, avec une diminution de 41 % depuis 2000. Sur ce continent, l'ampleur de l'épidémie varie considérablement selon les régions. L'Afrique Australe et de l'Est restent les régions du

monde les plus affectées, avec 19 millions de PVVIH. L'Afrique du Sud est un des pays les plus touchés avec 7 millions de cas et une prévalence de 19 %. Le Swaziland, avec 29 % d'adultes entre 15 et 49 ans infectés, présente la plus importante prévalence dans le monde. La prévalence est plus faible dans les pays de l'Afrique de l'Ouest et du Centre (2 % en moyenne). Dans cette région, la prévalence chez les adultes de 15 à 49 ans est de 4,5 % au Cameroun, 3,7 % en République Centrafricaine, 3,2 % en Côte d'Ivoire, 3,8 % au Gabon et 3,1 % au Nigéria [9].

Identifiée au début des années 80, chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) aux Etats-Unis, l'épidémie touche toutes les populations à travers le monde. La voie homosexuelle est le mode de transmission majoritaire en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord où elle représente 49 % des nouvelles contaminations. La contamination par voie sanguine a joué un rôle important dans la diffusion de l'épidémie en Asie du Sud-Est, par le biais de l'usage de drogues par voie intraveineuse notamment. La voie hétérosexuelle est le mode de contamination prédominant en Afrique Sub-saharienne, où elle représente plus de 70 % des nouvelles infections [8]. Le mode de contamination par transmission mère-enfant (TME) est responsable de la contamination de plusieurs centaines de milliers de nouveau-nés par an, dont 90 % dans les pays africains [8].

En France, en 2013 le nombre de PVVIH était estimé à 153 400 [150 300 ; 156 200] et le nombre de nouvelles contaminations était estimé à 7 100 [6 400 ; 7 800]. En 2015 le nombre de découvertes de séropositivité pour le VIH était estimé à 6 000 [5 538-6 312]. Ce nombre a connu une baisse entre 2004 et 2011 et demeure stable depuis 2011. Les rapports hétérosexuels étaient le mode de contamination de 54 % des nouveaux diagnostics, 53 % de ces patients étaient nés en Afrique Sub-Saharienne et 29 % en France. Les personnes contaminées par rapports hétérosexuels nées à l'étranger étaient en majorité des femmes (60 %), plus jeunes que les hommes (respectivement 35 et 42 ans d'âge médian) [10].

II. HISTOIRE NATURELLE ET PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION A VIH-1

II.1. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR LE VIH-1 ET EVOLUTION VERS LE STADE SIDA

En l'absence de traitement antirétroviral, l'infection par le VIH comprend trois phases : (i) une phase aigüe de réplication virale et de dissémination du virus dans les tissus lymphoïdes : la primo-infection, puis (ii) une phase chronique et cliniquement asymptomatique et enfin (iii) le stade clinique SIDA qui est caractérisé par l'apparition d'évènements cliniques liés à l'immunodépression et conduisant au décès (Figure 1).

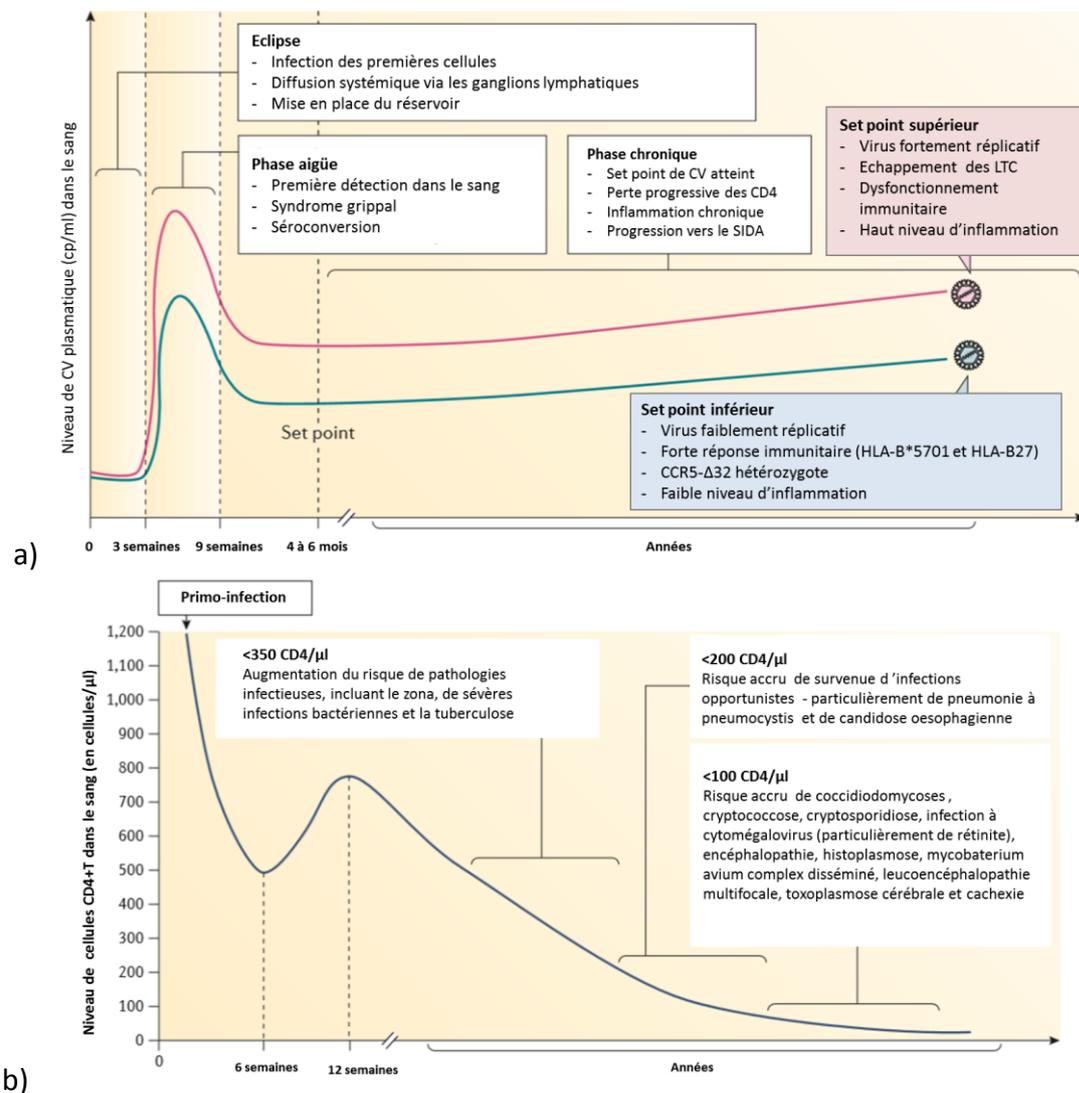


Figure 1 : Evolution des niveaux de CVp(a) et de CD4 (b) sans traitement lors de l'infection par le VIH adapté de [12]

Les symptômes cliniques caractéristiques des différents stades de la maladie tels que révisés par le CDC en 2008 sont répertoriés dans le Tableau 1 [11].

Tableau 1: Classification de l'ensemble des infections liées au VIH selon le CDC, (adapté de http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNADS111.pdf)

Catégorie A	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infection VIH ▪ Lymphoadénopathie persistante généralisée ▪ Primo-infection symptomatique 	
Catégorie B	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Angiomatose bacillaire ▪ Candidose oropharyngée ▪ Candidose vaginale, persistante, fréquente, ou qui répond mal au traitement ▪ Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ ▪ Syndrome constitutionnel: fièvre (38°5C) ou diarrhée > à 1 mois ▪ Leucoplasie chevelue de la langue ▪ Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome ▪ Purpura thrombocytopénique idiopathique ▪ Listériose ▪ Neuropathie périphérique 	
Catégorie C	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Candidose bronchique, trachéale ou extrapulmonaire ▪ Candidose oesophagienne ▪ Cancer invasif du col ▪ Coccidioidomycose ▪ Cryptococcose extra-pulmonaire ▪ Cryptosporidiose intestinale >1 mois ▪ Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions) ▪ Rétinite à CMV ▪ Encéphalopathie due au VIH ▪ Infection herpétique, ulcères chroniques > 1mois ou bronchique, pulmonaire ou oesophagienne ▪ Histoplasmosse disséminée ou extra pulmonaire ▪ Isosporidiose intestinale chronique (> 1 mois) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sarcome de Kaposi ▪ Lymphome cérébral primaire ▪ Infection à Mycobactérium tuberculosis, quelle que soit la localisation (pulmonaire ou extra pulmonaire) ▪ Infection à Mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extra pulmonaire ▪ Pneumopathie bactérienne récurrente ▪ Leuco-encéphalite multifocale progressive ▪ Septicémie cachectique due au VIH ▪ Toxoplasmose cérébrale ▪ Septicémie à salmonella non typhique récurrente ▪ Syndrome cachectique dû au VIH ▪ Pneumonie à pneumocystose carinii

II.1.1. Primo-infection

La primo-infection, période d'invasion de l'organisme par le virus, correspond aux premières semaines suivant la contamination. Le virus se loge tout d'abord dans les tissus muqueux et quelques jours après se répand dans les organes lymphoïdes. Au bout d'une dizaine de jours, le virus devient détectable dans le sang et continue de se multiplier exponentiellement dans l'organisme les jours suivants, avec un pic de charge virale plasmatique (CVp) un mois après la transmission [12]. Pendant cette période, les réponses immunes antivirales apparaissent et le réservoir viral se constitue. En moyenne 56 [IC95 % : 54 ; 57] jours après l'infection, l'ARN-VIH plasmatique (ou CVp) des patients inclus dans la cohorte ANRS Primo française était de 5,09 (IQR : 4,45 ; 5,69) log₁₀ cp/mL et le taux de CD4 de 519 (372 ; 690) CD4/mm³[13].

II.1.2. Phase cliniquement asymptomatique

Dans les six premiers mois suivant l'infection, un « équilibre » immuno-virologique se met en place, qui constitue la phase asymptomatique : cliniquement latente, mais biologiquement active. Si le niveau de CVp reste stable ou augmente peu, le taux de CD4 diminue à une vitesse variant entre -49 et -109 CD4/mm³/an [14, 15]. Cette évolution est variable en fonction de l'origine géographique des patients. En effet, les patients africains, particulièrement ceux suivis dans des cohortes européennes, ont un taux de CD4 au moment de la séroconversion plus faible que les patients européens non africains. Une différence est également observée concernant le déclin des CD4, les patients d'origine africaine suivis en Europe atteignent le seuil de 350 CD4/mm³ un an plus tôt que les patients européens non Africains et 1,5 an plus tôt que les patients Africains [16].

Par ailleurs, plus le set point de CVp, qui correspond au niveau de CVp le plus bas atteint à l'issue de la primo-infection, est élevé, plus la décroissance du nombre de CD4 est rapide. Cori et *al.* ont démontré que des patients qui avaient en médiane 570 CD4/mm³ au moment de la séroconversion et une CVp de 5 log₁₀ cp/mL au set point, mettaient en moyenne 5,4 ans pour atteindre un niveau de CD4 inférieur à 200/mm³. En revanche, les patients qui avaient moins de 4 log cp/mL de CV au set point mettaient en moyenne 15,8 ans pour atteindre ce même niveau de CD4 [17].

II.1.3. Stade Sida

Cette phase survient en médiane entre 11 ans après la séroconversion chez les jeunes adultes ayant entre 15 et 24 ans, et 7,7 ans chez les patients de 45 à 54 ans au moment de la séroconversion. Elle est caractérisée par un niveau élevé d'inflammation, un nombre de CD4 inférieur à 200/mm³ et par l'apparition de pathologies opportunistes. En l'absence de traitement ARV, le décès survient entre 12,5 ans après la séroconversion chez les patients ayant entre 15 et 24 ans et 7,9 ans chez les patients de 45 à 54 ans [18].

II.2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

L'identification du VIH comme agent étiologique de la maladie et la caractérisation de son cycle de réplication ont permis le développement de traitements de plus en plus performants qui ont amélioré considérablement le devenir et l'espérance de vie des PVVIH.

Ces résultats permettent à l'OMS d'espérer la fin de l'épidémie pour 2030. En 2014, l'OMS a fixé de nouveaux objectifs pour l'horizon 2020. A cette date, 90% des PVVIH devront connaître leur statut sérologique, 90% de toutes les personnes infectées par le VIH dépistées devront recevoir un traitement ARV durable et 90% des personnes recevant un traitement ARV devront avoir une charge virale plasmatique (CVp) durablement supprimée [19].

La poursuite de ces objectifs a entraîné une augmentation fulgurante de l'accès aux ARV, qui est passé entre 2010 et 2016 de 23 % à 54 % des PVVIH, soit 20,9 millions de patients ayant accès aux ARV en 2016. Cependant, cet accès demeure inégal dans les différentes régions du monde. Entre 2010 et 2016, l'accès aux traitements a fait un bond considérable dans les régions d'Afrique de l'Est et d'Afrique Australe avec 61 % des PVVIH ayant accès aux traitements contre 24 % en 2010. En revanche, l'accessibilité aux traitements des PVVIH en Afrique Centrale et de l'Ouest reste problématique, avec 36 % des patients ayant accès aux ARV en 2016 contre 14 % en 2010. C'est en Europe Centrale et de l'Ouest et en Amérique du Nord que la couverture ARV est la plus importante avec une proportion de PVVIH ayant accès aux traitements de 59 % en 2016 contre 43% en 2010 [8].

L'augmentation du nombre de patients sous ARV est allée de pair avec une augmentation du nombre de molécules disponibles. Ainsi, entre 1987 et 2013, 27 médicaments antirétroviraux ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France (AMM). Cinq classes sont définies, en fonction du site d'action des molécules lors du cycle de réplication virale : les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI), les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI), les Inhibiteurs de Protéase (IP), les Inhibiteurs d'Entrée (IE) et les Inhibiteurs d'Intégrase (INI) [20].

II.2.1. Traitements ARV

Les premiers traitements mis sur le marché appartiennent à la classe des INTI. Ces traitements sont des analogues des nucléosides qui bloquent l'élongation de l'ADN lors de la rétro-transcription de l'ARN viral en ADN pro viral (Figure 2). Le premier traitement de cette classe a été la zidovudine (AZT), mise sur le marché en 1987, 4 ans après la découverte du virus. Par la suite, plusieurs autres INTI ont obtenu l'AMM, tels que la didanosine (ddI), la zalcitabine (ddC), la stavudine (d4T), la lamivudine (3TC). ddC et d4T ne sont plus commercialisés compte tenu de leur toxicité. Les derniers traitements de cette classe mis sur le marché sont l'emtricitabine (FTC) et le ténofovir sous forme de disoproxyl fumarate (TDF) et plus récemment sous forme alafenamide (TAF) (Figure 3).

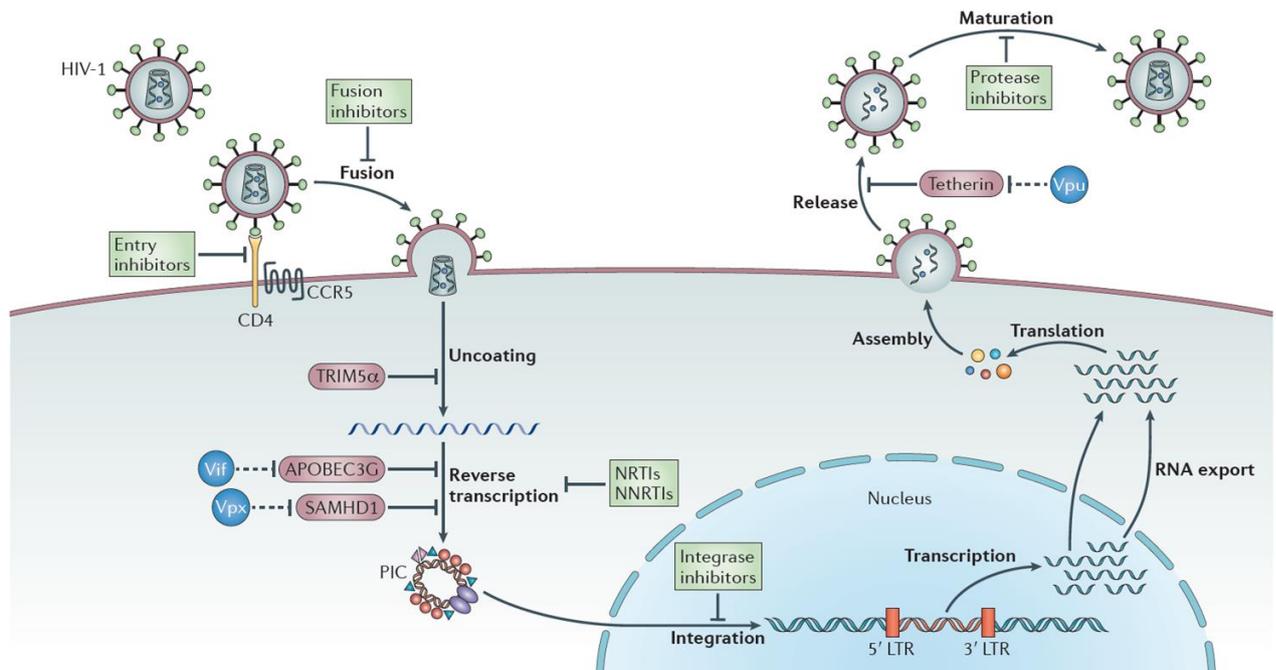


Figure 2: Schéma du cycle de réplication du VIH-1 et des cibles des ARV.

Les principales familles d'antirétroviraux, ainsi que les étapes du cycle qu'ils bloquent, sont indiqués dans des encadrés verts [21].

En 1998 et 1999, la névirapine (NVP) et l'efavirenz (EFV) ont été commercialisées. Ces traitements appartiennent à la classe des INNTI. Comme leur nom l'indique, ces traitements bloquent l'inhibition de la transcriptase inverse en se fixant dans une poche hydrophobe proche du site catalytique de l'enzyme, provoquant l'encombrement stérique et bloquant ainsi la fonction polymérase. Les INNTI dits de deuxième génération, l'etravirine (EVR) et la rilpivirine (RPV), ont été mis sur le marché à partir de 2008.

La troisième classe de traitement qui a été développée est celle des Inhibiteurs de Protéase qui agissent au niveau post-traductionnel de la réplication virale en empêchant la maturation des protéines virales. Il en résulte la formation de particules virales non infectieuses. Les premiers IP mis sur le marché ont été le saquinavir (SQV) et le ritonavir (RTV) en 1996, auxquels ont fait suite l'indinavir (IDV) et le nelfinavir (NFV). En 2000, la mise sur le marché d'un IP de deuxième génération, le lopinavir, systématiquement co-formulé avec le RTV (LPV/r) marque un tournant dans la prise en charge thérapeutique des PVVIH. A partir de 2000, le RTV est utilisé exclusivement comme potentialisateur pharmacologique des autres IP. L'IP mis le plus récemment sur le marché est le darunavir (DRV) en 2007.

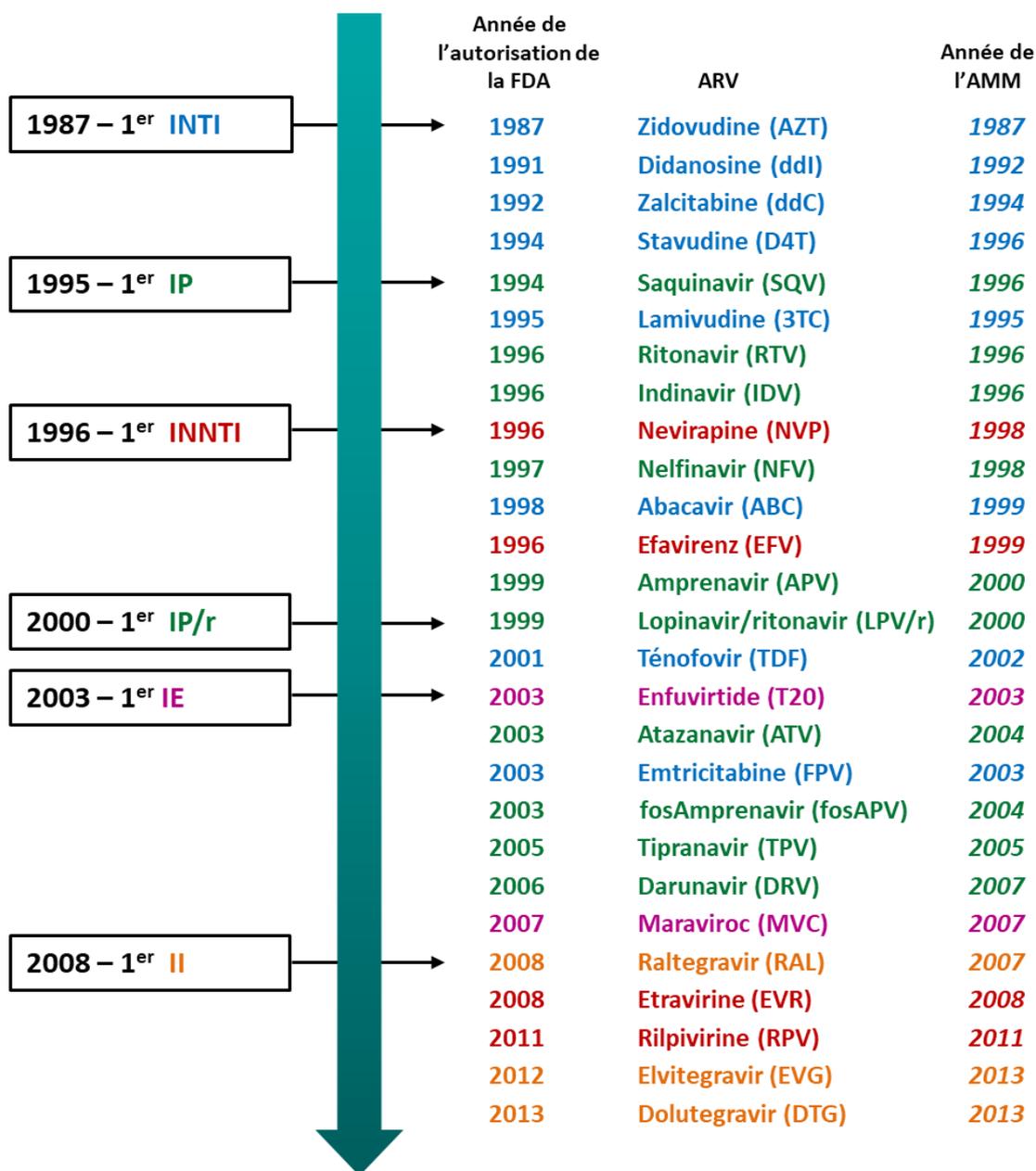


Figure 3: Chronologie de la mise sur le marché des antirétroviraux

Les traitements sont classés en fonction de l'année d'approbation de la FDA (Food and Drugs Administration) aux Etats-Unis. L'année d'obtention de l'AMM (autorisation de la mise sur le marché) de la molécule en France est indiquée en Italique. Les cinq différentes classes thérapeutiques sont représentées par cinq couleurs différentes. En bleu les INTI, en vert les IP, en rouge les INNTI, en rose les IE et en orange les INI. Cette représentation est adaptée de [22].

Les Inhibiteurs d'entrée (IE), quatrième classe d'ARV, ont été mis sur le marché en 2003 avec l'enfuvirtide (T20), un inhibiteur de fusion dont l'utilisation est limitée par son administration par voie sous-cutanée 2 fois par jour et le maraviroc (MVC), un antagoniste du co-récepteur CCR5 dont l'utilisation est limitée aux virus utilisant uniquement ce co-récepteur.

La classe d'ARV la plus récente est la classe des INI. Ils agissent lors de la deuxième étape du processus d'intégration de l'ADN proviral dans la cellule hôte en bloquant le site actif de l'intégrase. L'ADN proviral se détache du site actif et devient une forme non intégrée du génome viral. La première molécule d'INI disponible a été le raltégravir qui a obtenu l'AMM conditionnelle en 2007 et définitive en 2009. La deuxième molécule développée a été l'élvitégravir (EVG) qui est développée en un comprimé unique associant le TDF+FTC et le cobicistat (cob) un potentialisateur pharmacocinétique. En 2013, un INI de deuxième génération, le dolutégravir (DTG), a obtenu l'AMM.

Au cours du temps, différentes associations et formulations d'ARV ont été utilisées [23]. Tout d'abord les associations de 2INTI. Elles forment maintenant le « backbone » des trithérapies. Pendant longtemps l'association AZT+3TC a constitué la principale association de 2INTI intégrée à une trithérapie. Depuis 2006, l'association d'INTI à favoriser lors de l'initiation d'un traitement ARV est le Truvada (TDF+FTC) ou le Kivexa (ABC+3TC) [24].

Des co-formulations de molécules d'ARV à doses fixes ont également été commercialisées ce qui a permis de diminuer le nombre de comprimés et de faciliter la prise et l'observance du traitement. Il s'agit de la triomune (AZT+3TC+NVP), première trithérapie disponible dans les pays à ressources limitées, et de l'atrimune (TDF+FTC+EFV), l'Eviplera (TDF+FTC+RVP), du Stribild (TDF+FTC+EVG+cob), du Triumeq (ABC+3TC+DTG) et du Genvoya (TAF+FTC+EVG+Cob) dans les pays à ressources plus élevées.

II.2.2. Evolution des recommandations de traitements françaises

L'évolution rapide des thérapeutiques et les données recueillies dans le cadre d'essais cliniques ont entraîné des mises à jour fréquentes des recommandations au cours du temps. L'évolution des recommandations françaises est résumée dans la Figure 4.

En 1996, alors que la mortalité due au VIH demeure élevée, l'initiation d'une bithérapie composée de 2 INTI est recommandée pour tous les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 inférieur à $500/\text{mm}^3$. Entre 1996 et 2000, s'ouvre l'ère de la trithérapie avec l'arrivée sur le marché de nouvelles classes de traitement : les IP et les INNTI et surtout le LPV/r en 2000. A cette époque, c'est l'association de 2 INTI (back-bone) et d'un troisième agent d'une autre classe thérapeutique (INNTI ou IP/r) ou d'un troisième INTI qui est recommandée. A partir de 2008, la combinaison de 3 INTI ne fait plus partie des

recommandations, du fait d'un défaut de puissance virologique, et seules les associations 2INTI+1IP/r et 2INTI+1INNTI sont préconisées. Depuis 2016, il est également possible d'initier une trithérapie avec un INI.

Entre 2002 et 2008, la toxicité engendrée par les traitements ARV alors disponibles remet en question l'initiation du traitement ARV chez les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 supérieur à 200/mm³. En effet, le nombre de prises par jour, ainsi que les effets indésirables induits par l'utilisation des traitements antirétroviraux au long cours, pouvaient avoir un impact sur la qualité de l'adhésion au traitement. Cependant, il était également mis en évidence que les patients qui initiaient un traitement ARV avec un taux de CD4 inférieur à 200 CD4/mm³ avaient un risque plus important, malgré le traitement, d'évoluer cliniquement vers un stade SIDA. Les recommandations françaises de 2002 conseillaient donc, pour les patients asymptomatiques, d'initier un traitement ARV avant que le taux de CD4 ne chute en dessous de 200 CD4/mm³. Le niveau de la CVp à l'initiation est, lui, associé à une progression clinique uniquement s'il est supérieur à 100 000 copies/mL ; dans ce cas, l'initiation d'un traitement ARV était alors conseillée.

A partir de 2010, l'amélioration de la tolérance des traitements ARV disponibles et la diminution du nombre de prises et de comprimés rendent envisageable l'initiation d'un traitement chez des patients asymptomatiques, qui ont entre 350 CD4/mm³ et 500 CD4/mm³. Finalement, divers résultats d'études observationnelles mettent en évidence la réduction de la morbi-mortalité lors d'initiation de traitement le plus précoce possible [25, 26]. Il est donc recommandé en France, à partir de 2013, de débiter un traitement ARV dès le diagnostic de l'infection VIH, chez tous les patients qui l'acceptent. Le bien-fondé de ces recommandations qui préconisent l'initiation d'un traitement dès que possible est par la suite confirmé par la publication en 2016 des résultats des essais cliniques START et TEMPRANO [27, 28].

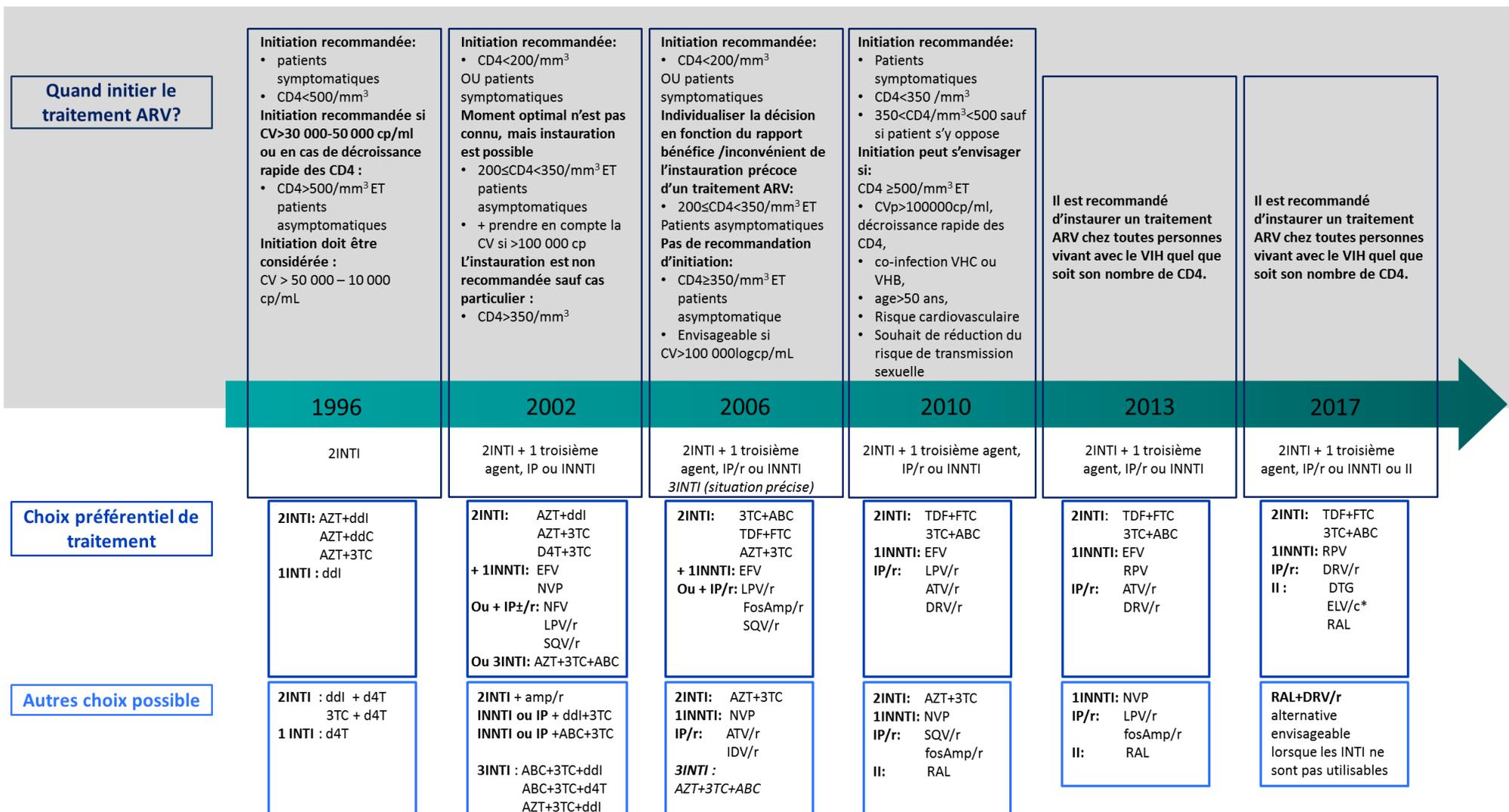


Figure 4: Historique des recommandations françaises d'initiation d'un traitement ARV d'après les rapports français d'experts [10, 29-34]

En **Gras** : combinaisons hautement recommandées, *en italique* : combinaisons envisageables. Abréviations : AZT : Zidovudine, ddl : Didanosine, 3TC : Lamivudine, d4T : Stavudine, EFV : Efavirenz, NVP : Névirapine, LPV/r : Lopinavir, SQV/r : Saquinavir/Ritonavir, ABC : Abacavir, TDF : Ténofovir, FosAmp/r : Fosemprénavir, IDV/r : Indinavir/ritonavir, RPV : Rilpivirine, ATV/r : Atazanavir/ritonavir, DRV/r : Darunavir/ritonavir, DTG : Dolutégravir, ELV/c : Elvitégravir/cobicistat, RAL : Raltégravir

II.2.3. Réponse au traitement ARV

L'objectif du traitement ARV est de modifier l'évolution naturelle de la maladie afin d'empêcher la progression vers le stade SIDA et le décès. Cela nécessite la réduction rapide de la réplication virale jusqu'à obtenir la non détection du virus dans le plasma et la restauration et le maintien du nombre de CD4 à plus de 500/mm³. Il a en effet été démontré chez les hommes que le maintien d'un nombre de CD4>500/mm³ pendant plus de 3 ans entraînait une mortalité similaire à celle des hommes de la population générale [35]. Cependant, les traitements actuels ne sont que virostatiques, ils ne parviennent pas à éradiquer le virus dans les réservoirs, ce qui implique le maintien d'un traitement ARV à vie.

Dès l'initiation du traitement ARV, la CV décroît et le taux de CD4 remonte rapidement pendant les 3 à 6 premiers mois puis augmente, mais plus lentement, durant la thérapie ARV [36]. Ainsi, 6 mois après avoir initié un traitement ARV avec une CVp médiane de 5,0 log₁₀ cp/ml, 87 % des patients suivis dans des cohortes participant à la collaboration CASCADE atteignaient une CVp indétectable au seuil de 500 cp/mL. Dans cette étude, l'échec virologique était défini comme deux CVp consécutives > 500 cp/mL, une CVp non confirmée >1000cp/mL ou encore la persistance d'une CVp> 500 cp/mL plus de 6 mois après l'initiation. En moyenne, l'incidence de l'échec virologique 24 et 48 mois après l'initiation du traitement était estimée respectivement à 21 % et 23 %. Ces mêmes patients qui avaient en médiane 268 CD4/mm³ avant l'initiation de la cARV, atteignaient en médiane 449 CD4/mm³ et 582 CD4/mm³ après respectivement 3 mois et 2 ans de traitement [37].

En France en 2015, les données combinées des cohortes Aquitaine ANRS CO03 et FHDH, ANRS CO04 ont déterminé que 94 % des patients suivis en 2015 avaient une CVp <200cp/mL, 90 % avaient une CVp<50cp/mL et 65 % des patients suivis avaient des CD4>500cp/mL [10].

III. ORIGINE ET DIVERSITE GENETIQUE DU VIH

III.1. ORIGINE SIMIENNE DES VIH

Peu de temps après la découverte du VIH chez l'homme, le premier cas de VIS (Virus de l'Immunodéficience Simienne) a été mis en évidence chez des macaques présentant des symptômes d'immunodéficience ; le VIS_{mac} a par la suite été isolé dans un centre de primatologie aux Etats-Unis [38, 39]. Dès 1986, la responsabilité du VIS_{smm}, virus du mangabey enfumé, dans la contamination d'un macaque a laissé entrevoir la possibilité d'un franchissement de la barrière inter-espèce par le virus et donc la possible origine simienne du SIDA chez l'homme. En 1989, la première souche de VIS de chimpanzé (VIS_{cpz}) est isolée au Gabon chez deux chimpanzés, nés dans la nature, et qui étaient positifs avec les tests de dépistage du VIH-1. L'analyse phylogénétique de la souche VIS_{cpz} montrait qu'elle était plus proche de celle du VIH-1 que du VIH-2[40].

De nombreux VIS ont depuis été décrits ; une sérologie VIS positive a été mise en évidence chez au moins une quarantaine de primates non humains (PNH) africains [41]. La transmission de ces virus entre les différentes espèces de singes a par la suite été démontrée à plusieurs reprises et a contribué à l'émergence du VIH (Figure 5). Ainsi, la transmission du VIS_{cpz} par les chimpanzés (*Pan troglodytes troglodytes (ptt)*) aux gorilles (*Gorilla gorilla*), avec qui ils partagent le même habitat dans les plaines d'Afrique de l'Ouest, a conduit à l'apparition du VIS_{gor} chez les gorilles [42]. L'exposition de l'homme au sang ou aux tissus contaminés de PNH infectés (chimpanzés, gorilles et mangabey enfumés), lors de la chasse, de la préparation de la viande de brousse, ou de blessures infligées par des singes domestiqués, ont ensuite contribué au franchissement de la barrière inter-espèces du singe à l'homme [43]. Au moins 13 épisodes de transmission entre des PNH et l'Homme ont ainsi eu lieu, ce qui a conduit à l'émergence de différents types et groupes de VIH : les groupes M, N, O et P du VIH-1 dans l'ouest de l'Afrique Centrale et les groupes A à I du VIH-2 en Afrique de l'Ouest [44].

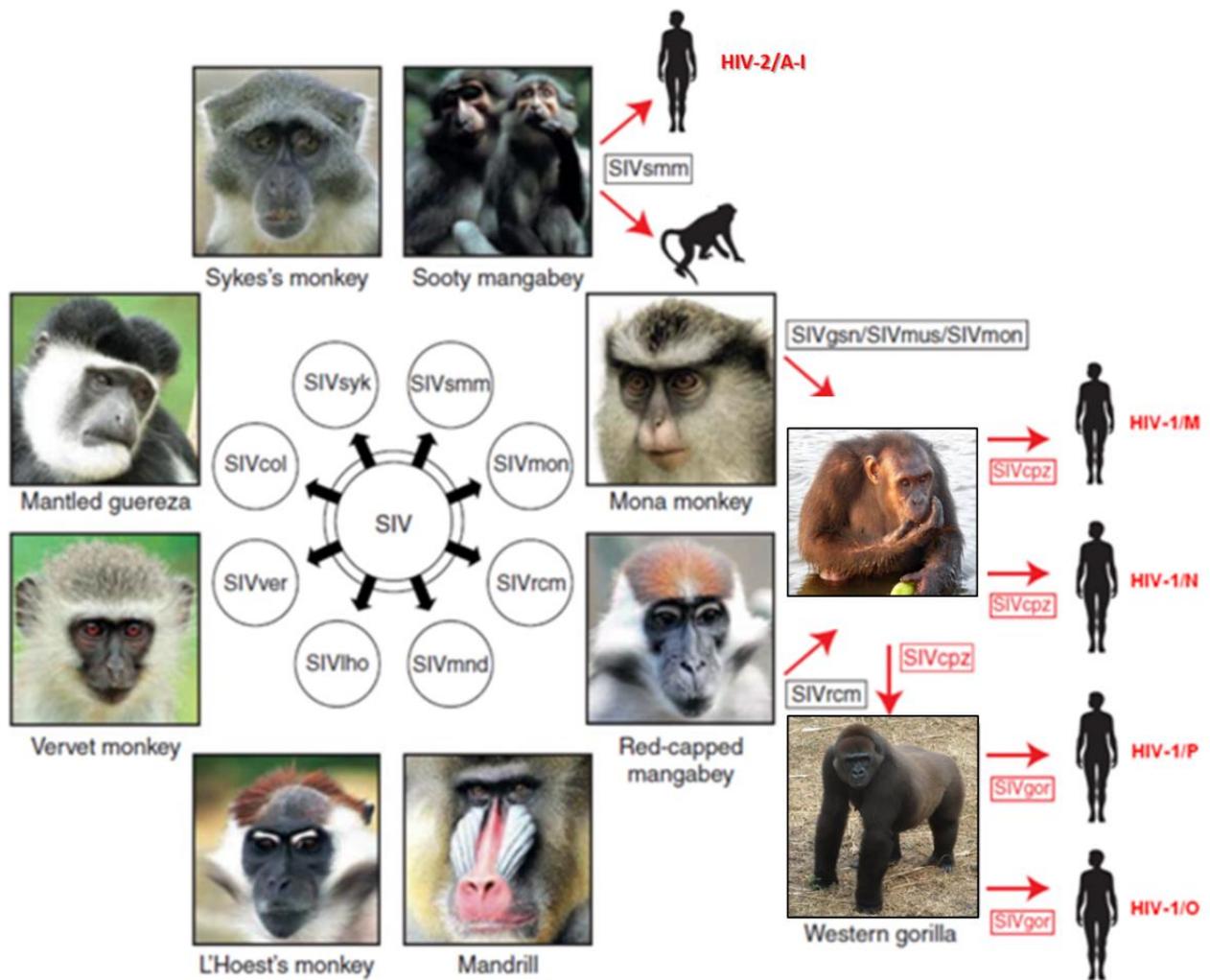


Figure 5: Diversité des VIS et origine du VIH.

De nombreuses espèces de singes d'Afrique Sub-saharienne sont infectées par un virus appelé Virus de l'Immunodéficience Simienne (VIS). Le virus est désigné avec un suffixe qui indique de quelle espèce de singe provient le virus (par exemple VISmm pour « sooty mangabey monkey »). Plusieurs de ces VIS ont franchi la barrière entre différentes espèces de grands singes ou entre des grands singes et les humains, entraînant l'émergence de nouveaux virus pathogènes. Les cas connus de ces transmissions sont indiqués en rouge, ainsi que le nom du virus qui en résulte (adapté de [42]).

La comparaison des séquences génétiques des VIS infectant les chimpanzés et les gorilles avec celles des VIH a permis d'identifier les homologues simiens des différents groupes de VIH-1. Les chimpanzés porteurs de la souche VIScpzptt, qui vivent actuellement dans le Sud-Est du Cameroun, plus précisément dans les forêts à proximité des frontières avec le Congo et la République Centre Africaine, sont le réservoir du VIH-1/M. Les chimpanzés porteurs d'une autre lignée de virus, VIScpzptt, qui vivent eux dans le centre de la région sud du Cameroun, sont les réservoirs du VIH-1/N [45]. C'est également la transmission inter-espèces entre les gorilles

originaires du centre et du Sud-Ouest du Cameroun et des humains qui est à l'origine de l'émergence des VIH-1 des groupes O et P [41].

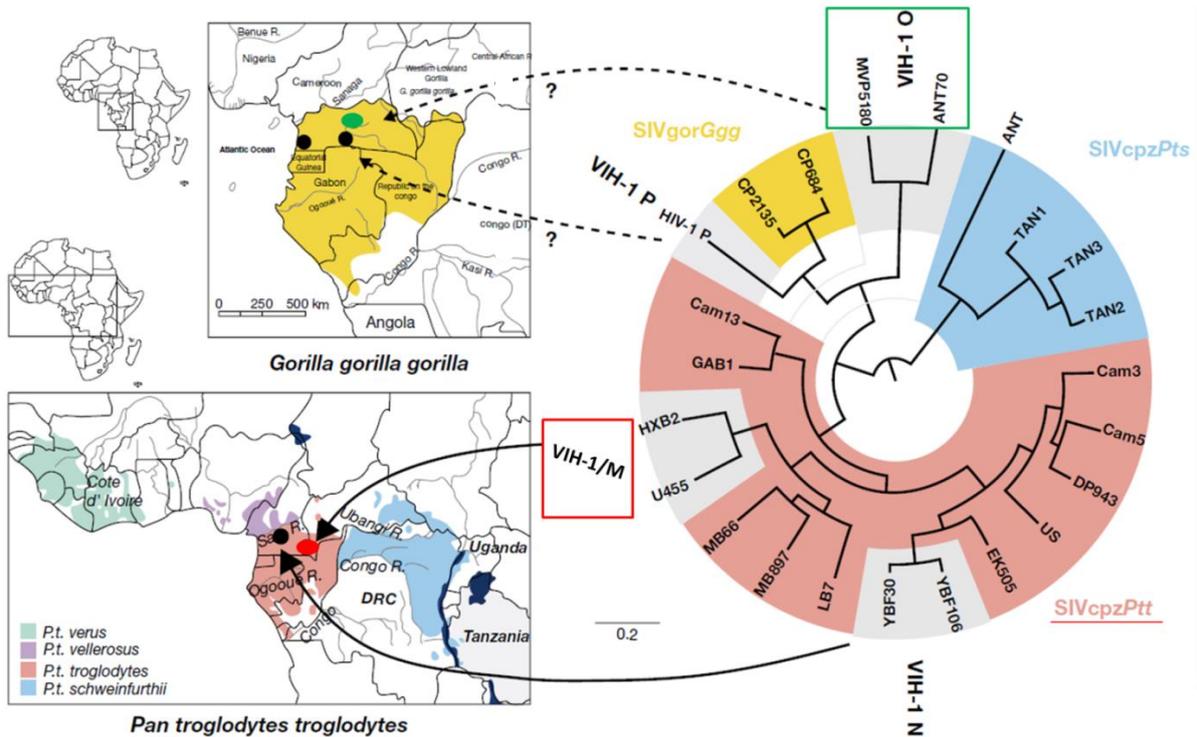


Figure 6: Les VIS des chimpanzés et des gorilles dans l'ouest de l'Afrique centrale sont à l'origine du VIH-1.

L'arbre phylogénétique représente les relations d'évolution entre les différentes lignées : les VIH-1 groupes M, N, O, P (en gris), les VIScpzPts des *Pan troglodytes schweinfurthii* (en bleu), les VIScpzPtt des *P. t. troglodytes* (en rouge), et les VISgor des *Gorilla gorilla gorilla* (en jaune). L'arbre a été construit avec la méthode du maximum de vraisemblance à partir d'un alignement protéique de séquences VIS/VIH dans Env. Les cartes représentent les répartitions géographiques des espèces concernées : les *G. g. gorilla* (en haut) et les quatre sous-espèces de chimpanzés (en bas). Les flèches reliant l'arbre phylogénétique aux cartes indiquent les réservoirs des ancêtres des différents groupes du VIH-1 (adapté de [41])

III.2. DIVERSITE GENETIQUE DU VIH-1

Les VIH-1 sont divisés en quatre groupes M pandémique et N, O et P endémiques au Cameroun. Les groupes N et P sont très rares, le groupe N comprend une vingtaine de cas et le groupe P deux cas seulement.

III.2.1. VIH-1 groupe M (VIH-1/M)

III.2.1.1. Origine de l'épidémie de VIH-1/M

La plus ancienne souche de VIH-1/M (ZR59) a été identifiée en 1998 dans un sérum prélevé en 1959 chez une patiente vivant à Kinshasa dans l'actuelle République Démocratique du Congo (RDC) [46]. Une autre souche (ZR60) de VIH-1/M a été identifiée 10 ans plus tard à partir d'une biopsie effectuée en 1960 chez une femme vivant également à Kinshasa [47]. Ces découvertes ont contribué à définir la date de l'ancêtre commun le plus récent du VIH-1/M, estimé à 1908 (IC95% : 1884 ; 1924) [47]. La localisation géographique de ces deux souches et la diversité des souches identifiées à Kinshasa suggèrent que cette ville serait le point de départ de la pandémie de VIH-1 groupe M [48] [47]. Le virus aurait circulé en RDC, à partir de Kinshasa, tout d'abord vers Brazzaville (RDC) autour de 1937 (1920 ; 1953), puis vers Mbuji-Mayi (RDC) autour de 1939 (1922 ; 1954). Environ 41 % des lignées virales identifiées en RDC ont été retrouvées dans ces deux grosses villes minières [49]. La prévalence des VIH-1/M a ensuite augmenté lentement dans cette 1^{ère} partie du 20^{ème} siècle et aurait mis quelques dizaines d'années supplémentaires pour arriver à Bwamanda et à Kisangani, deux villes très reculées de RDC, difficilement accessibles par voie maritime ou ferroviaire [49]. C'est à partir de 1960, date de l'indépendance du pays, que la prévalence du groupe M à Kinshasa et en RDC aurait augmenté de façon exponentielle.

III.2.1.2. Evolution génétique du VIH-1/M

Les VIH-1/M sont caractérisés par une grande diversité génétique. Ils sont divisés en 9 sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J et K), qui peuvent recombiner entre eux pour donner naissance à de nombreuses formes recombinantes uniques (URF) ou circulantes (CRF) [50]. L'existence de ces sous-types et des clusters qu'ils forment est révélée par la structure phylogénétique des VIH-1/M en « double étoile » (Figure 7). Chaque cluster représente différentes lignées de virus, liées phylogénétiquement et qui dérivent d'effets fondateurs dus à l'exportation de souches dans de nouvelles populations sensibles. Le bassin de la rivière du Congo et ses pays frontaliers

constituent le berceau de cette diversité génétique et tous les sous-types ont été retrouvés dans cette région.

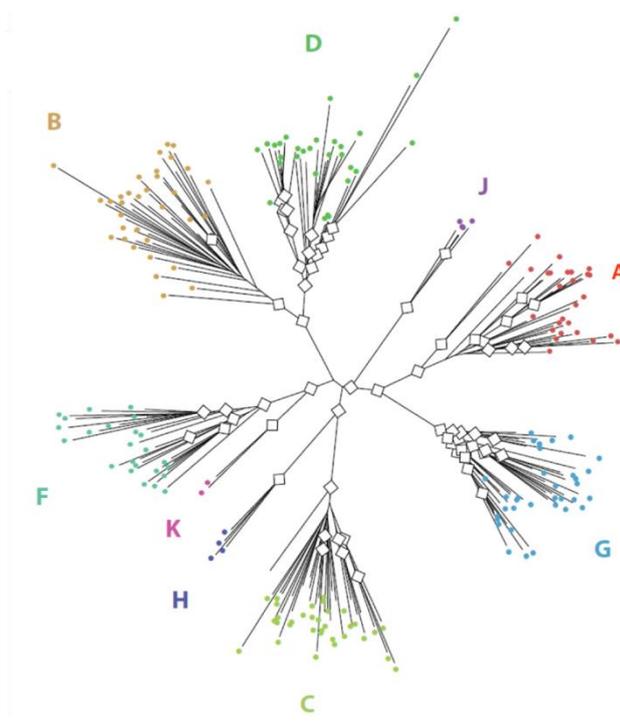


Figure 7: Arbre phylogénétique à partir de 190 séquences de VIH-1/M.

Les sous-types A, B, C, D, F, G, H, J et K sont organisés en double étoile (Figure adaptée de [51]).

Dans les pays occidentaux, le sous type B, prédominant, est le résultat de la diffusion d'une souche depuis la RDC vers Haïti puis vers les Etats-Unis. L'ancêtre commun le plus récent de ce sous-type a ainsi été estimé pour Haïti à 1966 (1962-1970) et pour celui qui a émergé en Amérique du Nord à 1969 (1966 – 1972) [52]. Les premiers cas de SIDA ont donc été diagnostiqués environ 12 ans après l'introduction du virus dans le pays.

En Afrique du Sud et dans les pays frontaliers tels que le Lesotho ou le Botswana, où la prévalence du VIH est la plus importante, le sous-type C est prédominant. Présent également en Inde, ce sous-type est responsable de 49% des infections à travers le monde [50].

III.2.2. VIH-1 groupe O (VIH-1/O)

III.2.2.1. Découverte du groupe O

Le premier diagnostic de VIH-1/O a été fait en Belgique en 1990, chez un couple d'origine camerounaise, qui présentait des lymphadénopathies généralisées [53]. La souche virale isolée chez ces patients, ANT70, présentait des caractéristiques antigéniques, génétiques et biochimiques qui la différenciaient du VIH-1 et du VIH-2, tout en étant cependant plus proche du

VIH-1 que du VIH-2. En 1994, une nouvelle souche, MVP5180, proche de ANT70 a été identifiée en Allemagne, chez une patiente de 34 ans, également d'origine camerounaise, décédée en 1992 dans un tableau clinique de SIDA [54]. La même année, le séquençage du gène de l'enveloppe de la souche VAU, isolée en 1992 chez une patiente française décédée du SIDA, a révélé de fortes homologies dans les protéines d'enveloppe entre ces trois souches. Des analyses phylogénétiques ont permis d'identifier que ces trois souches (ANT70, MVP5180 et VAU) étaient aussi proches d'un point de vue phylogénétique que le sont les autres souches du VIH-1 entre elles, car elles présentaient entre 70% et 80 % de similarité au niveau du gène de l'enveloppe [55]. La différence, d'un peu moins de 50 %, entre le génome de ces trois souches et celui des autres souches de VIH-1, excluait la possibilité d'un VIH type 3. Deux groupes distincts au sein des VIH-1 ont alors été définis : le groupe M (Major) et le groupe O (Outlier)[55].

III.2.2.2. Origine de l'épidémie à VIH-1/O

L'ancêtre commun le plus récent du VIH-1/O a été estimé à 1930 (1914 ; 1944) [51], période proche de celui du VIH-1/M. Le plus ancien patient connu infecté par le VIH-1/O a été diagnostiqué à partir d'analyses sérologiques effectuées post-mortem en 1997. Il s'agit d'un marin d'origine norvégienne, qui a navigué le long des côtes d'Afrique de l'Ouest jusqu'à Douala, entre août 1961 et mai 1962. Comme il n'est pas retourné en Afrique par la suite, la période de contamination a été estimée entre ces deux dates. Le marin, sa femme et sa fille, née en 1967, sont décédés en 1976 de tableaux compatibles avec un SIDA. Le diagnostic de l'infection VIH-1/O n'a été effectué chez ces trois patients qu'en 1997 [56, 57]. La période et le lieu de contamination suggèrent que le virus VIH-1/O était déjà établi dans la ville de Douala au début des années 1960.

Une étude réalisée en 1997 par Peeters et *al.* a permis de dresser un état des lieux de la prévalence des VIH-1/O dans 12 pays africains (Burkina Faso, Burundi, Cameroun, Congo, Gabon, Mali, Niger, Nigeria, Sénégal, Tchad, Togo et Zambie) [58]. Parmi les 14 682 échantillons collectés chez des patients séropositifs pour le VIH, 19 échantillons étaient réactifs avec le groupe O dans 7 pays (Cameroun, Tchad, Gabon, Niger, Nigeria, Sénégal, Togo). Le détail de ces prévalences est spécifié dans le Tableau 2.

Tableau 2: Nombre de sérums VIH-1/O réactifs identifié parmi les patients séropositifs pour le VIH dans 12 pays d’Afrique. D’après [58]

Pays	VIH-1 groupe O	
	n/N	%
Burkina Faso	0/398	0.0
Burundi	0/97	0.0
Cameroun	7/332	2.1
Tchad	1/619	0.16
Congo	0/288	0.0
Gabon	2/213	0.9
Mali	0/816	0.0
Niger	5/1459	0.3
Nigéria	2/183	1.1
Sénégal	1/1283	0.07
Togo	1/670	0.14
Zambie	0/720	0.0

C’est au Cameroun que la prévalence du VIH-1/O était la plus importante, avec 2,1 % des infections de VIH. La présence sporadique du virus dans les pays limitrophes du Cameroun a été confirmée par la suite, notamment au Gabon, où la prévalence du virus parmi les patients séropositifs pour le VIH est demeurée inférieure à 1% au cours du temps, évoluant de 0,9 % (2/213) en 1997[58] à 0.34 % (4/1176) en 2011 [59].

Dans les autres pays, quelques rares cas ont été diagnostiqués et représentaient entre 1,1% et 0,2 % [58]. Par la suite, des sérums de patients contenant du VIH-1/O ont également été retrouvés au Bénin et Kenya [60, 61], et un cluster de patients VIH-1/O (un homme et ses deux épouses) a été identifié en 2001 au Sénégal [62]. Toutes ces données historiques et de prévalence sont en faveur d’un épicode de l’infection au Cameroun.

III.2.2.3. Evolution génétique du VIH-1/O

Un travail récent de *Leoz et al.* a montré que la diversification du VIH-1/O était associée à deux vagues d’évolution épidémique qui ont eu lieu au Cameroun (Figure 8) [63].

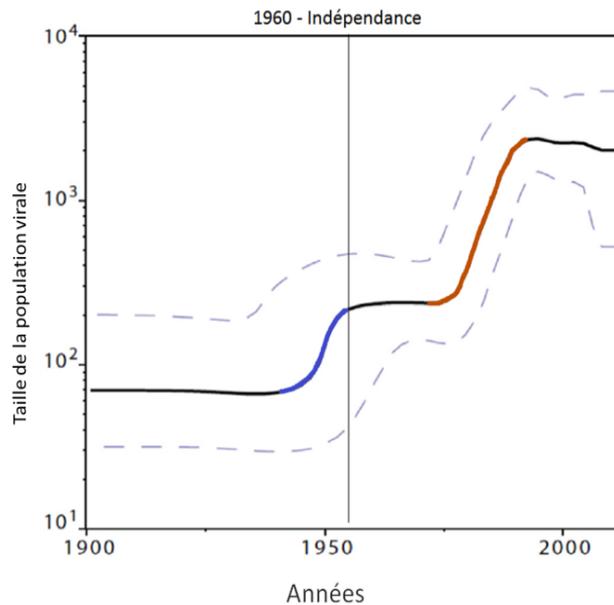


Figure 8: Diversification des VIH-1/O.

Courbe représentative de l'évolution de la taille effective de l'échantillon des VIH-1/O, réalisée à partir de 154 séquences de VIH-1/O. La partie bleue de la courbe représente la première phase de diversification et la partie orange la deuxième phase de diversification d'après [63].

La première vague, la plus courte, a eu lieu autour de 1950. Durant cette période, un pic de l'activité médicale coloniale au Cameroun et un haut taux de transmission iatrogène du Virus de l'Hépatite C (VHC) ont été rapportés. Le déclin du taux de transmission du VHC a eu lieu après l'indépendance du pays en 1960, ce qui concorde également avec la fin de la première vague de diversification du VIH-1/O. Ces différents éléments ont permis d'envisager qu'il y a eu une transmission iatrogène du VIH-1/O à cette époque. Cela correspond également à une période d'expansion urbaine avec le développement démographique des villes, telles que Douala et Yaoundé. La première vague de diversification pourrait donc être expliquée par la forte urbanisation ainsi que par une transmission iatrogène. La seconde vague de diversification est plus longue et a été observée entre les années 1970 et 1990. Elle n'a pas été mise en relation avec un événement médical spécifique mais pourrait également être associée à une période de forte urbanisation du pays et d'expansion des grandes villes [63].

Ces deux épisodes distincts de diversification génétique du virus ont donné la structure en comète de l'arbre phylogénétique des VIH-1/O, divisé en deux sous-groupes : T (Tail), qui correspond à des souches génétiques et proches de celle de la première vague de diversification et H (Head) qui correspond à la seconde vague de diversification (Figure 9).

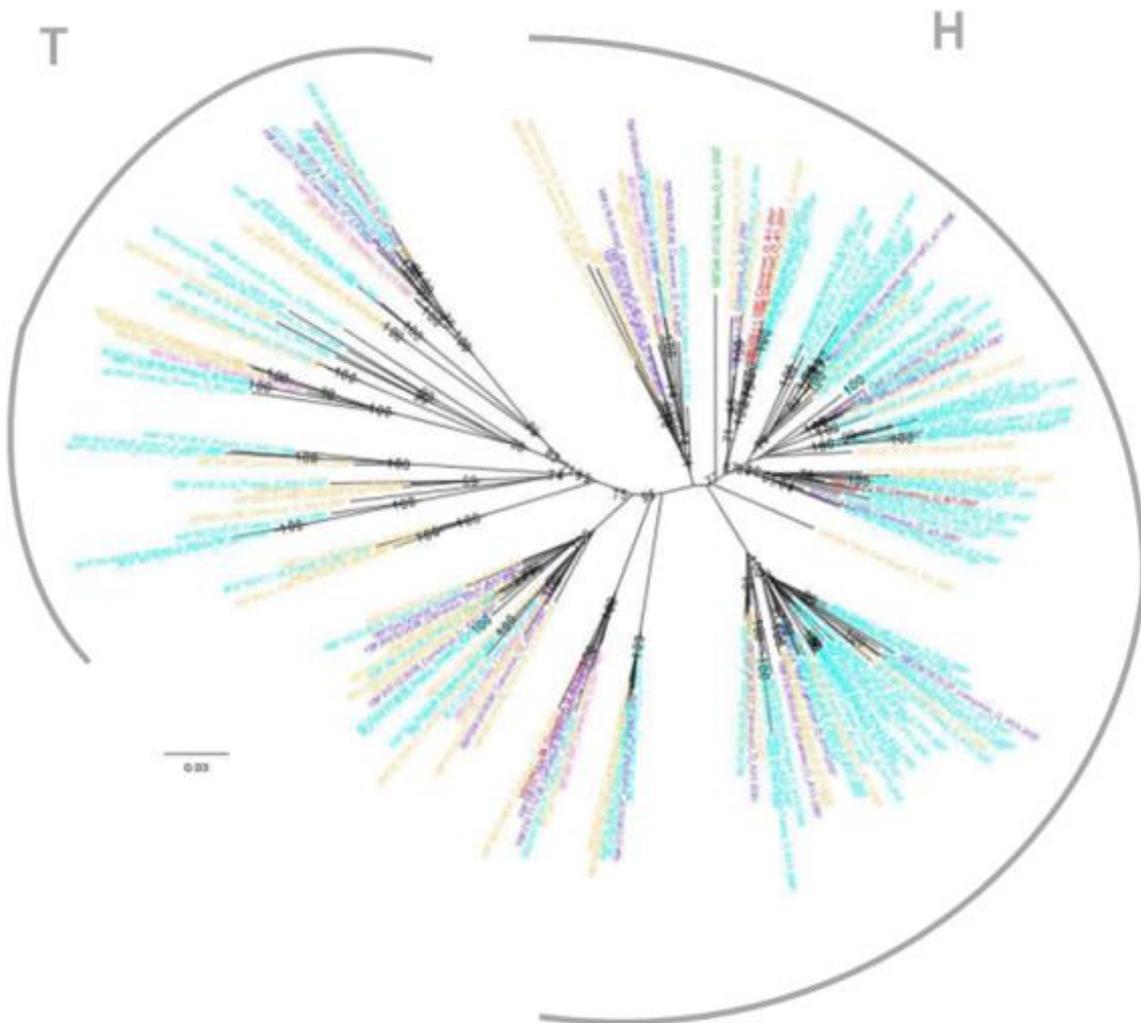


Figure 9: Arbre phylogénétique des VIH-1/O.

L'arbre a été obtenu par la méthode de maximum de vraisemblance et représente les relations phylogénétiques entre 190 séquences de VIH-1/O. Les valeurs de bootstrap supérieures à 70 sont indiquées et les couleurs distinguent les séquences selon le lieu de prélèvement : bleu : France (n=102) ; orange : région non déterminée au Cameroun (n=54) ; violet : centre du Cameroun (n=24) ; rose : littoral du Cameroun (n=5) ; rouge : nord du Cameroun (n=4) ; vert : Gabon (n=1), d'après [63].

IV. SPECIFICITE DU VIH-1/O

IV.1. DIFFUSION LIMITEE DES VIH-1/O

IV.1.1. Cas particulier du Cameroun

Les VIH-1/O sont donc endémiques au Cameroun, un pays d'Afrique Centrale situé au bord du golfe de Guinée, entre le Nigéria à l'ouest, le Tchad au nord, la République Centrafricaine à l'est, le Gabon, la Guinée équatoriale et la République du Congo au sud. Sa population, majoritairement rurale, était estimée à 20 millions en 2015. Yaoundé, la capitale administrative, est située dans la région du Centre et comprend environ 3 millions d'habitants ; Douala, la capitale économique, est située dans la région littorale et comprend 2,5 millions d'habitants.

IV.1.1.1. Prévalence du VIH

En 2011, l'Enquête Démographique et de Santé à indicateur multiple (EDS), a estimé la prévalence du VIH dans le pays à 4,3 %. De grandes disparités de prévalence existent entre les différentes régions du pays, avec 1,2 % dans l'extrême Nord, 3,9 % dans le littoral, 6,1 % dans le centre mais c'est la région du Sud est la plus touchée avec une prévalence de 7,2 % (Figure 10). Dans les deux plus grandes villes du pays, les prévalences étaient estimées à 6,3 % à Yaoundé et 4,6 % à Douala. Une différence notable est observée en fonction du sexe, 5,6 % des femmes testées étaient séropositives pour le VIH, versus 2,9 % pour les hommes [64].

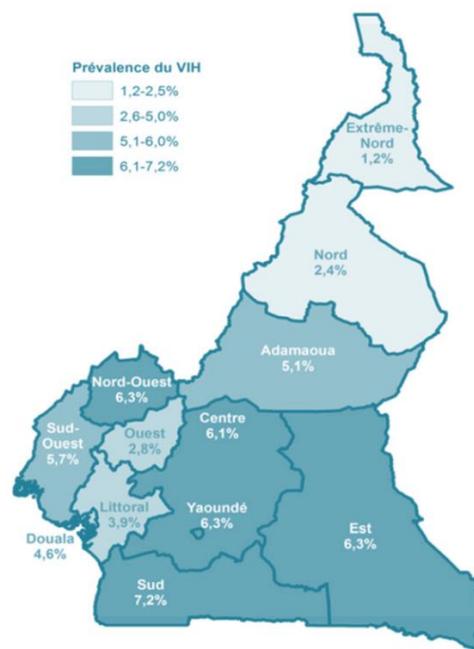


Figure 10: prévalence du VIH dans les différentes régions du Cameroun en 2011, d'après [64]

IV.1.1.2. Accès aux traitements ARV

Le traitement ARV au Cameroun est disponible depuis le début des années 2000 et gratuit depuis 2007. Dès le début des années 2000, tout est fait pour que le prix du traitement ARV diminue afin de devenir accessible au plus grand nombre [65]. Au 31 décembre 2005, environ 17000 personnes étaient sous ARV, soit environ 3,6 % des PVVIH. Le 1^{er} mai 2007, les médicaments ARV deviennent gratuits pour tous les patients éligibles aux traitements selon les recommandations nationales et suivis dans les unités de prise en charge et les centres de traitements agréés pour le VIH du pays. Cette gratuité a contribué à la montée en charge de l'accès au traitement antirétroviral du VIH/SIDA. Ainsi, fin 2009, selon les déclarations du ministère de la santé camerounaise, 47 % des PVVIH éligibles recevaient un traitement antirétroviral ce qui représente un taux de couverture parmi les plus élevés au sein des pays d'Afrique de l'ouest à cette période.

En comparaison, l'UNAIDS estimait la couverture en ARV à 28 % [IC95% : 23 – 34%] en 2015 pour la région de l'ouest et du centre de l'Afrique. Cela est très inférieur aux 54 % observés chez les patients vivant dans l'est et le sud de l'Afrique, où la prévalence du VIH est la plus élevée.

IV.1.1.3. Prévalence du VIH-1/O

Parmi ces infections à VIH, la prévalence de l'infection VIH-1/O peut être considérée comme relativement faible avec de plus une diminution significative au cours du temps. Ainsi, une étude menée par le Centre Pasteur du Cameroun (CPC) sur 7544 échantillons collectés entre 1986 et 1991, 1994 et 1995, puis entre 1997 et 1998 a permis de montrer que la prévalence des infections VIH-1/O était globalement de 3,4 % parmi les patients VIH positifs entre 1986 et 1998. Cette prévalence a diminué sur une période d'une dizaine d'années, allant de 20,6% entre 1986 et 1988 à 1,4% entre 1997 et 1998 [66]. Le nombre de patients vivant avec le VIH-1 ayant augmenté au Cameroun à partir de 1997, la diminution de la prévalence des patients VIH-1/O au sein des patients VIH positifs est associée à un nombre stable de découvertes de VIH-1/O, dans un contexte d'augmentation du nombre de découverte de VIH-1/M. Plus récemment, le sérotypage systématique de 21 796 échantillons séropositifs pour le VIH entre mars 2006 et juillet 2009 a permis d'identifier 142 patients positifs pour le VIH-1/O, soit une prévalence de 0,65% [67]. Ces résultats concordent avec une étude effectuée entre 2006 et 2013 qui a déterminé une prévalence du VIH-1/O de 0.6% parmi les échantillons de patients séropositifs

recueillis dans le cadre de projets de recherche [68]. L'infection à VIH-1/O continue donc à être endémique au Cameroun, bien que sa prévalence reste faible [69].

IV.1.2. En dehors du Cameroun

Le nombre d'infections par le VIH-1/O rapportées en dehors du Cameroun reste encore aujourd'hui anecdotique et concerne principalement des patients d'origine Africaine. Les pays où au moins un patient VIH-1/O a été identifié sont présentés Figure 11. En dehors des pays limitrophes du Cameroun et de quelques rares autres pays africains, des patients VIH-1/O ont été diagnostiqués aux Etats-Unis, au Canada, et en Europe notamment en Allemagne, Belgique, France, Espagne, Norvège, et Royaume-Uni, [53-55, 70-72].

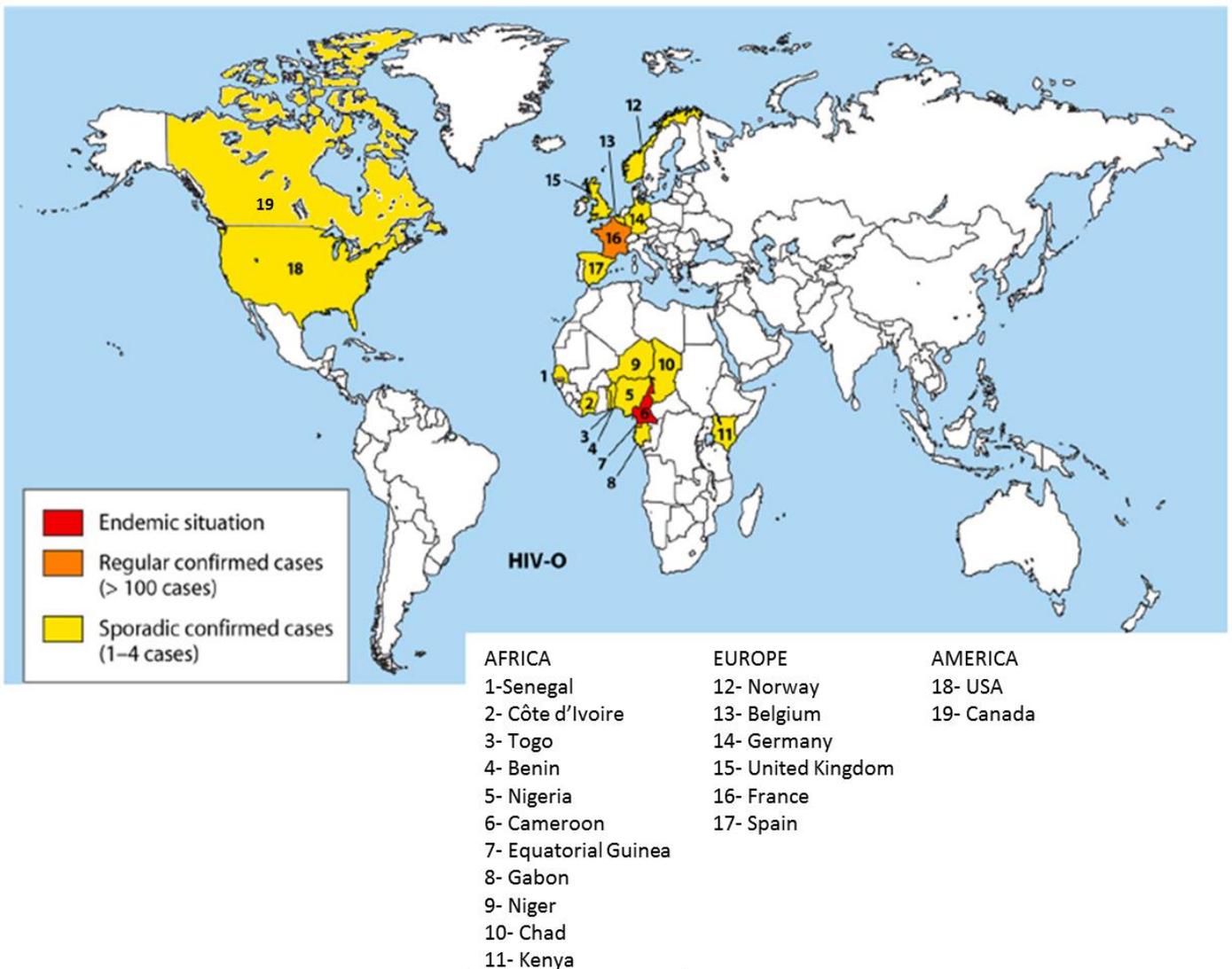


Figure 11: Représentation de la distribution des VIH-1/O dans le monde en fonction du nombre de cas rapportés dans la littérature. Adapté de [73].

Comme décrit précédemment, c'est en Europe (Norvège, Belgique, Allemagne et France) que les premiers cas de patients VIH-1/O ont été identifiés. Des cas ont été identifiés par la suite en Espagne où un premier couple de patients a été diagnostiqué en 1996. Il s'agissait d'une patiente (ESP1) et de son compagnon (ESP2) madrilènes qui avaient voyagé en Guinée Equatoriale à plusieurs reprises entre 1983 et 1992 [72]. Par la suite, d'autres patients VIH-1/O, d'origine africaine, ont été diagnostiqués et suivis à Barcelone et à Madrid [74].

C'est en France, où un système de surveillance de la diversité génétique du VIH a été mis en place dès 1996, que se trouve le plus grand nombre de patients diagnostiqués VIH-1/O en dehors du Cameroun, 143 patients ont ainsi été identifiés entre 1992 et 2017 [75].

Aux Etats-Unis, deux cas de VIH-1/O ont été décrits. Le premier cas est une patiente d'origine camerounaise diagnostiquée fin 1995 par le laboratoire des CDC [76]. Le second cas est également une patiente d'origine Africaine, diagnostiquée VIH positive au Cameroun en 1998, arrivée aux Etats-Unis en 2004 et diagnostiquée VIH-1/O en 2013 [77].

IV.2. DIAGNOSTIC DU VIH-1/O

Les VIH-1/O sont génétiquement divergents des VIH-1/M pandémiques. Cette divergence a eu, et peut encore avoir, des répercussions sur le diagnostic de l'infection. En effet, les premiers tests sérologiques commerciaux étaient fondés sur des antigènes du groupe M ce qui entraînait un manque de sensibilité pour les VIH-1/O des tests de dépistage [78, 79]. Grâce à l'ajout d'antigènes spécifiques du groupe O, le risque de faux-négatif a été limité. Cependant, les panels actuellement utilisés pour évaluer la performance des tests ne couvrent pas la totalité de la diversité antigénique intra-groupe O et certains tests, mis sur le marché et évalués sur peu d'échantillons VIH-1/O, peuvent conduire, encore maintenant, à des résultats faussement négatifs [80-84]. Si le dépistage peut être fait avec des tests commerciaux, la confirmation de l'infection par un VIH-1/O nécessite l'utilisation d'une technique non commerciale, développée et utilisée par les laboratoires spécialisés ou les centres nationaux de référence (CNR). Cette technique spécifique, le sérotypage, comprend un test Elisa peptidique permettant l'identification spécifique des groupes de VIH-1 par la recherche d'anticorps dirigés contre des régions des glycoprotéines d'enveloppe [75].

IV.3. SUIVI VIROLOGIQUE

Le suivi virologique des patients infectés par le VIH-1/O est également impacté par la diversité génétique des variants. Les premières trousse commerciale de mesure de la charge virale ne quantifiaient pas les VIH-1/O car, comme pour les tests de sérologie, elles avaient été développées pour le VIH-1/M. Des techniques spécifiques, plus ou moins performantes et simples d'utilisation, ont alors été développées par des équipes de recherche [85, 86]. L'arrivée de la PCR en temps réel a permis de mettre au point de nouvelles techniques plus simples d'utilisation, comme celle ciblant la région LTR du VIH-1/O (LTR-O), mise au point par le Centre National de Référence (CNR) du VIH de Rouen. Cette technique avait un seuil à 200 cp/mL et permettait le suivi spécifique du VIH-1/O et le diagnostic de la transmission mère-enfant [87-89]. Par la suite, une première trousse commerciale adaptée à la quantification des VIH-1, la technique LCx HIV RNA quantitative assay, Abbott, qui quantifiait à la fois les VIH-1/M et les VIH-1/O, a été mise sur le marché [87]. Elle a été remplacée depuis par la technique RT-PCR en temps réel *Real Time* HIV-1, Abbott, ciblant la région intégrase et plus sensible avec un seuil de détection à 40 cp/mL. Plus récemment, une autre technique CNR a été développée, ciblant la région intégrase du virus (INT-O) présentant une bonne corrélation avec la technique *Real Time* HIV-1 assay de Abbott [90]. De nouvelles trousse ou versions ont depuis été développées comme la nouvelle version V2 de la RT-PCR Cobas Taqman HIV-1 V2.0, Roche et la technique Cepheid [91] qui permettent désormais le suivi des charges virales des patients VIH-1/O [92]. Paradoxalement, le développement de ces techniques non spécifiques de groupe permet désormais le suivi virologique des infections à variant O mais ne permet plus d'être alerté par un résultat faussement négatifs permettant de suspecter l'infection VIH-1/O. Cela peut donc conduire à un retard dans le diagnostic spécifique de cette infection et dans la mise en œuvre d'une prise en charge thérapeutique adaptée.

Bien que ces trousse quantifient les VIH-1/O, il a été démontré l'existence de discordances souches dépendantes. Le suivi d'un patient nécessite donc la validation de la trousse utilisée avant l'initiation du traitement afin d'identifier la technique permettant d'assurer la meilleure quantification possible du virus au cours du suivi.

IV.4. HISTOIRE NATURELLE

Le plus long suivi de patients, sans initiation de traitement, concerne le couple infecté par la souche ANT70, suivi entre 1987 et 1995 [93], qui montrait une évolution proche de celle des patients infectés par un VIH-1/M [94]. La patiente A, diagnostiquée au stade A1 selon la classification CDC, est restée asymptomatique entre sa séroconversion en 1987 et l'initiation d'un traitement ARV en mai 1995. Pendant cette période, les CD4 ont baissé de 500 CD4/mm³ à 150 CD4/mm³. Sa CVp variait entre 2,5 et 2,8 log₁₀copies/mL mais était mesurée avec une technique maison qui sous-quantifiait probablement les valeurs de CVp ce qui rend ces données difficilement interprétables [95]. Son compagnon, le patient B, a été diagnostiqué VIH positif en 1987, sans notion de date de séroconversion. Ses CD4 ont baissé de 500 CD4/mm³ au moment du diagnostic à 200 en 1994, et ont chuté plus rapidement l'année suivante jusqu'à atteindre 48 CD4/mm³ en 1995, ce qui a conduit à l'initiation d'un traitement ARV. Pendant cette période, la CVp du patient B, mesurée par la même technique maison, a évolué entre 3,1 et 3,6 log₁₀ cp/mL. Le suivi du couple espagnol (ESP1 et ESP2) a permis d'obtenir des données de suivi sur près de 2 ans. Le patient ESP1 présentait une baisse de CD4 de 290 CD4/mm³ à 144 CD4/mm³ entre septembre 1995 et avril 1997, tout en restant asymptomatique. Sa partenaire, ESP2 diagnostiquée VIH en juillet 1994 avait développé une dermite seborroïque, associée à une anémie et une sévère lymphocytopénie. Entre avril 1995 et janvier 1996, son taux de CD4 est passé de 105 CD4/μl à 48 CD4/μl, ce qui a conduit à l'initiation d'un traitement ARV en juin 1996 [72, 74]. Les données de la première patiente dépistée aux Etats-Unis par le CDC en 1996 ont montré une baisse du taux de CD4 de 132/mm³ à 92/mm³ en 5 semaines [96].

En plus de ces cinétiques de décroissance de CD4, des cas de SIDA conduisant aux décès ont également été rapportés. Ainsi, le marin Norvégien, le plus ancien patient diagnostiqué VIH-1/O, sa femme et sa fille sont décédés dans un tableau clinique de SIDA [56]. C'est également le cas des patientes infectées par les souches MVP-5180 et VAU et de la première patiente diagnostiquée aux Etats-Unis [54, 97]. Au sein du cluster de patients diagnostiqués VIH-1/O au Sénégal, les deux épouses ont été diagnostiquées en janvier 1999 avec 90 CD4/mm³ pour la première et 254 CD4/mm³ pour la seconde. Le mari est décédé en janvier 1999, rapidement après son diagnostic en août 1998 avec des symptômes de SIDA et 21 CD4/mm³ [62]. En France, une étude sérologique effectuée en 1994 sur 9 patients VIH-1/O a rapporté que 6 d'entre eux présentaient des symptômes de SIDA et un taux de CD4 inférieur à 200. Les 3 autres étaient asymptomatiques et avaient un taux de CD4 compris entre 200/mm³ et 500/mm³ [78].

Concernant la CVp, peu de données sont disponibles en dehors de cas sporadiques rapportés. Une étude chez 18 patients naïfs de traitement réalisée au Cameroun a montré une médiane de 4,1 log₁₀ cp/mL [69].

Il y a donc très peu de données immunologiques et virologiques qui permettent de décrire avec précision l'histoire naturelle de cette infection. Les données d'histoire naturelle de l'infection par le VIH-1/O proviennent d'un très petit nombre de patients, montrant, pour la plupart d'entre eux, une baisse progressive des CD4 jusqu'à atteindre un stade d'immunodépression sévère qui peut entraîner des cas de SIDA et le décès.

IV.5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

En l'absence d'essai clinique spécifique, la prise en charge thérapeutique des patients infectés par un VIH-1/O est depuis toujours calquée sur celle des patients VIH-1/M, tout en prenant en considération les résultats de données *in vitro*. En effet, la diversité génétique importante de ces variants par rapport au groupe M entraîne la nécessité d'évaluer leur sensibilité aux différentes molécules.

IV.5.1. Polymorphisme des régions cibles des ARV et résistance naturelle

Une des particularités de la plupart des souches VIH-1/O est leur résistance naturelle aux INNTI. Cette résistance est expliquée par la présence, chez des patients naïfs de traitement, de la mutation Y181C dans la transcriptase inverse [98-101].

Concernant les INTI, quelques positions sont polymorphes, sans que l'on connaisse l'impact de ce polymorphisme sur la résistance naturelle aux traitements. Le polymorphisme le plus important se trouve sur le gène de la protéase où il y a de nombreuses mutations qui induisent une résistance génotypique au saquinavir et au tipranavir [75, 100]. Cependant, ni les conséquences phénotypiques, ni l'impact sur la sélection de résistance aux IP de ce polymorphisme ne sont clairement établis.

Concernant les Inhibiteurs d'intégrase (INI), Briz et *al.* ont démontré que la sensibilité au raltegravir d'une souche de VIH-1/O était identique à celle de la souche de référence HxB2 [102]. Une étude de plus grande ampleur, réalisée par Alessandri-Gradt *et al.* sur 36 prélèvements de VIH-1/O, a confirmé la sensibilité des VIH-1/O au raltegravir ainsi qu'aux deux INI plus récents :

l'elvitegravir et le dolutegravir mais avec des différences de sensibilité à l'elvitegravir par rapport aux autres INI [103].

L'étude de la sensibilité de l'enfuvirtide (T20) sur 6 souches de patients VIH-1/O d'une part, et sur 29 d'autre part, a montré une sensibilité équivalente à celle décrite pour les VIH-1/M.

IV.5.2. Réponse immuno-virologique aux ARV

Les informations relatives à la réponse aux traitements des patients VIH-1/O sont sporadiques et correspondent principalement à des données immunologiques et virologiques de petits groupes de patients diagnostiqués au milieu des années 1990. Ces patients ont suivi le même parcours thérapeutique que les patients infectés par un VIH-1/M qui a commencé avec les premiers ARV mis sur le marché au début des années 1990 puis avec les thérapies contenant des IP dès 1996.

Le suivi pendant 10 ans des deux premiers patients (A et B) diagnostiqués VIH-1/O et infectés par la souche ANT70, est le plus long suivi reporté de façon précise. Ces patients ont reçu de multiples lignes de traitement à partir de 1995 (Figure 12). L'initiation d'une monothérapie a entraîné une brève remontée des CD4 chez le patient A et n'a pas eu d'impact sur la réponse immunologique du patient B. Chez ces deux patients, cette monothérapie n'a pas eu d'impact sur l'évolution de la CVp, qui a brièvement diminué chez le patient A pour revenir rapidement au niveau initial prétraitement. L'initiation d'une cARV comprenant 2INTI (D4T+3TC) et un IP de 1^{ère} génération (IDV) a alors entraîné une remontée des CD4 notable chez les deux patients. Les CD4 du patient A sont devenus supérieurs à 300 cellules/mm³, ceux du patient B ont augmenté de 20 à 250 cellules/mm³. Deux ans après l'initiation du traitement ARV et suite aux changements de molécules de la combinaison d'ARV (cARV), la CVp de la patiente A est devenue inférieure au seuil de détection. L'arrêt des IP pour effets indésirables chez le patient B a entraîné une persistance de la détectabilité de la CVp.

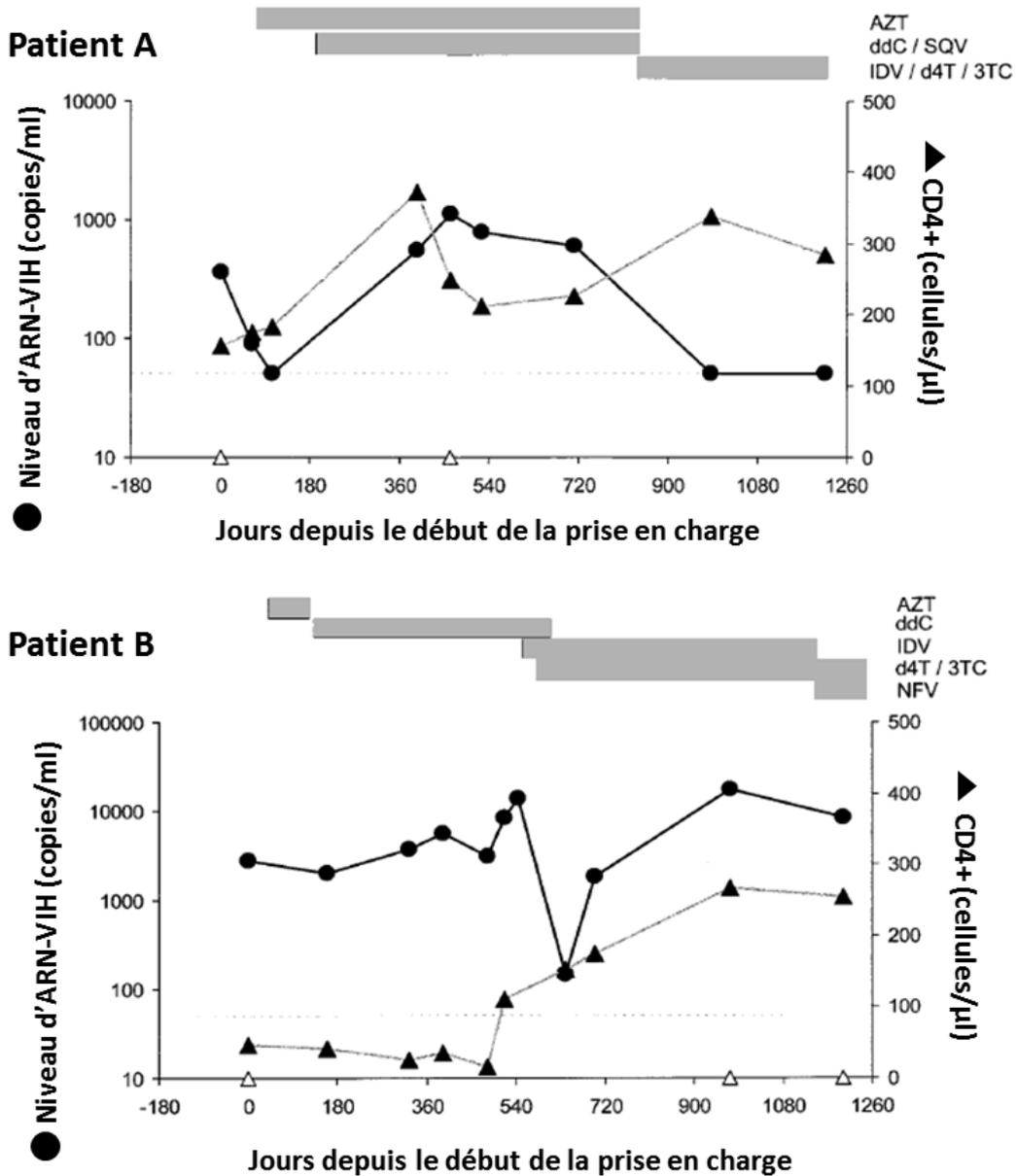


Figure 12: Evaluation du traitement antirétroviral des patients infectés par un VIH-1/O.

L'évolution des CVp est représentée par les points noirs (●). La variation du niveau de CD4 par les triangles noirs (▲). Les séquences thérapeutiques reçues par les patients sont mentionnées au-dessus du graphique. Les triangles blancs (Δ) représentent les temps où un séquençage de résistance a été réalisé. Adapté de [85].

Rodes *et al.* ont également rapporté le suivi de six patients pendant en médiane 39 mois. Quatre étaient suivis en Espagne et 2 en Grande Bretagne. A l'initiation du traitement ARV, ils avaient en médiane 88 CD4/ mm^3 et une CVp de 4,5 (étendue : 4,2 ; 4,9) \log_{10} /mL. La CVp était devenue indétectable (<50 cp/mL) 4 mois après l'initiation du traitement qui associait AZT+3TC+LPV/r pour 3 d'entre eux. En revanche, la CVp d'un patient qui avait initié une bithérapie pendant 5 mois avant l'introduction d'une cARV (combinaison d'Antirétroviraux), n'est pas devenue indétectable au cours du suivi même si une diminution a pu être observée [71].

Différentes études ont montré l'efficacité de lignes thérapeutiques de sauvetage comprenant le T20 ou le raltegravir ([104-106]) mais le manque de suivi et d'exhaustivité de l'histoire thérapeutique et des données cliniques et immunologiques ne permettent pas de conclure sur le succès à moyen et long terme de ces stratégies thérapeutiques.

Les données de réponse aux traitements existantes sont donc sporadiques et trop incomplètes pour permettre de déterminer l'efficacité des traitements ARV chez les patients VIH-1/O.

RATIONNEL, OBJECTIFS ET METHODOLOGIE

Depuis le diagnostic du premier patient VIH-1/O en France, la prise en charge des patients a suivi les recommandations nationales définies à partir de données d'essai clinique ou d'études observationnelles réalisées chez des patients VIH-1/M. En effet, suite à l'observation d'une décroissance des CD4 chez les patients VIH-1/O et la survenue de stade SIDA, il a été considéré que l'infection VIH-1/O évoluait de la même façon que pour les VIH-1/M, même si son histoire naturelle n'était pas clairement connue. Cette méconnaissance provenait à la fois du peu de données disponibles et également, pendant longtemps, du manque d'outils adaptés à la quantification de ces variants.

Les patients VIH-1/O, comme les patients VIH-1/M, ont donc reçu, différents antirétroviraux au fur et à mesure de leur mise à disposition et de l'évolution des recommandations. Alors que l'efficacité de ces différentes lignes thérapeutiques, a été très largement décrite chez les VIH-1/M, elle n'a pas pu être évaluée chez les VIH-1/O, du fait de la faible prévalence de cette infection en France. Les quelques cas décrits de réponse au traitement portent ainsi principalement sur des anciennes combinaisons ou sur des nouvelles molécules administrées dans des situations d'échecs virologiques. Ces informations sporadiques ne permettent donc pas de définir de façon satisfaisante l'efficacité des molécules utilisées ni l'évolution des deux marqueurs principaux : les CD4 et la CVp, suite à l'initiation d'un traitement ARV. En revanche, la démonstration *in vitro* d'une résistance naturelle des VIH-1/O aux INNTI conduit très rapidement à ne pas recommander cette classe, même si elle n'avait pas été évaluée *in vivo*.

D'autre part, il est maintenant largement connu que la forte divergence du VIH- 1/O par rapport au VIH- 1/M a eu des conséquences importantes sur le diagnostic et le suivi virologique. Cependant, aucune comparaison formelle n'a été réalisée entre les VIH-1/O et les VIH-1/M afin d'évaluer les potentielles conséquences de cette divergence génétique sur l'histoire naturelle et la réponse aux traitements ARV.

Ainsi, pour améliorer les connaissances sur l'infection VIH-1/O et mettre en évidence ou non des spécificités par rapport à l'infection VIH-1/M, nous avons tout d'abord mis en place un observatoire de la réponse immuno-virologique aux ARV des patients VIH-1/O vivant en France

(ORIVAO). Il a permis de constituer le plus grand recueil de données immunologiques, virologiques, cliniques et thérapeutiques de patients VIH-1/O suivis. L'investigateur de cet observatoire est le Pr Jean-Christophe Plantier et la méthodologie et la gestion de cette étude ont été coordonnées par le Pr Laurence Meyer, à l'hôpital Bicêtre, APHP. Par la suite, afin de comparer les données recueillies dans le projet ORIVAO à des données similaires recueillies chez les patients VIH-1/M en France, nous avons utilisé les données de la cohorte ANRS CO09 COPANA. L'investigateur principal de cette cohorte est le Pr Laurence Meyer qui coordonnait la méthodologie et la gestion.

D'autre part, afin de comparer plus finement avec des populations comparables la réponse aux ARV entre les patients VIH-1/O et VIH-1/M, nous avons également réalisé un essai clinique. En raison de sa situation épidémiologique en termes de prévalence et d'incidence de l'infection VIH-1/O, le Cameroun était le seul pays où cet essai était réalisable. L'essai ANRS 12168 DYNAMO a ainsi été mis en place à Yaoundé. Les investigateurs principaux étaient le Dr Charles Kouanfack à Yaoundé et le Pr Jean-Christophe Plantier, à Rouen. La méthodologie, le suivi et les analyses statistiques de cet essai ont été coordonnés par l'équipe de Muriel Vray à l'Institut Pasteur de Paris.

Les données recueillies dans ces trois projets ont permis de répondre aux objectifs de ce travail qui étaient :

- Dans un premier temps, de décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients infectés par le VIH-1/O en France, d'étudier la progression naturelle de l'infection sans traitement et de décrire la réponse immuno-virologique aux traitements ARV. Les données recueillies avant traitement ont également constitué une opportunité unique d'évaluer la fréquence des virus résistants transmis chez les patients VIH-1/O suivis en France.
- Dans un second temps, de comparer la réponse immunologique et virologique aux traitements ARV des patients VIH-1/O et des patients VIH-1/M, suivis en France d'une part et au Cameroun d'autre part.

PARTIE I : CARACTERISTIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIH-1 GROUPE O

I. EPIDEMIOLOGIE MOLECULAIRE DE LA RESISTANCE TRANSMISE CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR UN VIH-1/O.

Mon implication dans ce projet

Le laboratoire de virologie du CHU de Rouen, en tant que CNR associé au VIH, a été sollicité pour réaliser de multiples séquençages de résistance chez les patients infectés par un VIH-1/O. Ces données et leur confrontation aux thérapeutiques recueillies dans le cadre du RES-O de surveillance permettaient l'étude de la résistance avant l'initiation du traitement pour un certain nombre de patients VIH-1/O.

Pour mener à bien ce travail, j'ai recueilli avec Marie Leoz et encadrée par le Pr Plantier, toutes les données en notre possession et créé une base de données spécifique. J'ai ensuite réalisé l'analyse de cette base de données et rédigé un article en lien avec le Dr Thomas Mourez, virologue au laboratoire de Rouen et le Pr Plantier.

Valorisation

Ce travail a fait l'objet d'une lettre présentée en annexe :

- **Unal G, Mourez T, Leoz M, Alessandri-Gradt E, Le Guillou-Guillemette H, Chennebault JM, Meyer L, Plantier JC; RES-O Surveillance Network.** First report of transmission of a highly resistant strain of HIV-1 group O. AIDS. 2016 ;30(16):2565-2568.

I.1. CONTEXTE DE L'ETUDE

L'OMS recommande la surveillance des mutations de résistance chez les patients naïfs de traitement pour estimer le taux et l'évolution de la transmission de virus résistant aux ARV [107]. Dans certains pays, un génotypage de résistance est donc réalisé avant l'initiation d'un traitement ARV, pour éviter un échec virologique dès la première ligne [34, 108]. Les études de prévalence de transmission des virus résistants au sein de la pandémie de VIH-1/M sont courantes dans les pays à ressources élevées où de nombreux ARV sont disponibles depuis longtemps [107, 109, 110]. Des études ont également été réalisées dans les pays à ressources limitées où plusieurs sous-types non-B du VIH-1/M circulent [111]. Par ailleurs, une prévalence de 5 % de virus résistant transmis a été récemment rapportée parmi les patients VIH-2 naïfs de traitement, suivis dans la cohorte française [112].

En revanche, aucune donnée n'est disponible sur les transmissions de virus résistants parmi les patients infectés par un VIH-1/O. Comme décrit précédemment, 143 patients VIH-1/O ont été identifiés en France par le RES-O, parmi lesquels beaucoup ont un lien avec la région d'endémie, le Cameroun. L'augmentation de l'accès au traitement au Cameroun depuis 2007 et le nombre de traitements disponibles en France sont des éléments en faveur de la circulation de VIH-1/O résistants dans ces pays, comme cela a été précédemment décrit pour les VIH-1/M et les VIH-2 [111, 112]. Au Cameroun, la première ligne de traitement est constituée de 2INTI+1INNTI. Or, les VIH-1/O étant considérés comme naturellement résistants aux INNTI, il y a un risque pour les patients d'être sous une bithérapie fonctionnelle et donc de favoriser l'émergence de virus résistants. Le nombre de classes disponibles pour les VIH-1/O étant plus limité que pour les patients VIH-1/M, la détection de ces virus résistants est essentielle pour une prise en charge adaptée.

Dans le cadre du RES-O, un génotypage systématique de la souche est réalisé au diagnostic VIH-1/O dans le but de confirmer l'infection, de caractériser phylogénétiquement les souches dans plusieurs régions du génome, et d'étudier le polymorphisme naturel dans les régions cibles des ARV. Les séquences obtenues donnaient donc l'occasion d'évaluer la fréquence de virus résistants transmis chez les patients VIH-1/O naïfs d'ARV et vivant en France.

1.2. PATIENTS ET METHODES

1.2.1. Population de l'étude

Les patients pour lesquels un séquençage de résistance était disponible avant l'initiation d'un traitement ARV jusqu'en 2013, date de l'analyse, ont été sélectionnés. Les données épidémiologiques, telles que les dates et lieux de naissance et la connaissance ou non du patient source, ainsi que les liens phylogénétiques entre les souches ont été confrontés pour mettre en évidence des clusters de patients.

Les caractéristiques au diagnostic de l'infection des patients avec un résultat de séquençage de résistance pré-traitement (groupe «séquençage») ont été comparées à celles des autres patients diagnostiqués VIH-1/O, sans séquençage de résistance pré-traitement au moment de l'analyse (groupe « sans séquençage »). Ces caractéristiques ont été décrites avec des variables catégorielles exprimées sous forme de fréquences et de pourcentages, comparées en utilisant un test du chi² et avec des variables continues, exprimées sous forme de médiane (IQR) et comparées avec un test de Wilcoxon.

1.2.2. Analyse de résistance

Les génotypages de résistance ont été réalisés sur des plasmas ou des sérums d'échantillons recueillis avant l'initiation d'un traitement ARV. Les régions de la protéase (PR) et de la transcriptase inverse (TI) ont été amplifiées comme décrit précédemment [100]. Pour identifier les positions associées à la résistance, les séquences ont été alignées sur une séquence de référence VIH-1/M (HxB2). En l'absence de liste spécifique pour les VIH-1/O, les mutations associées à la résistance (MAR) ont été définies en prenant en compte les listes des mutations décrites pour les VIH-1/M de l'ANRS (<http://www.hivfrenchresistance.org/table.html>), de l'IAS-USA (<https://www.iasusa.org/content/drug-resistance-mutations-in-HIV>), de la base de données de Stanford (<https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-mutations/>) [113, 114], ainsi que la liste des MAR de l'OMS [115]. L'interprétation des résistances a été réalisée en utilisant la dernière version disponible de ces algorithmes au moment de l'étude, en 2013.

I.3. RESULTATS

I.3.1. Caractéristiques de la population de l'étude

Au moment de l'analyse en 2013, 129 patients VIH-1/O avaient été identifiés dans le cadre du RES-O. Pour les 88 (68 %) d'entre eux, aucun séquençage de résistance pré-traitement n'était disponible et il ne restait pas de prélèvement pour réaliser rétrospectivement des séquençages de résistance. Des séquençages de résistances étaient disponibles pour 41 (32 %) patients. Les données épidémiologiques recueillies dans le cadre du RES-O les analyses phylogénétiques ont permis d'identifier 15 couples différents. (Figure 13).

Les caractéristiques de ces patients au diagnostic de l'infection sont résumées Tableau 3. Parmi ces patients, les femmes représentaient 67,7 % de notre population globale, 72 % des patients du groupe « sans séquençage » et 58 % du groupe « séquençage » ($p=0,09$). La médiane d'âge était de 36 ans et ne présentait pas de différence entre les deux groupes. Si les patients d'origines sub-saharienne représentaient 85,2 % de la population totale, ils représentaient « seulement » 75 % des patients du groupe « séquençage » et 91 % des patients du groupe « sans séquençage », ($p=0,02$). Au moment du diagnostic, le taux de CD4 était disponible chez 75 patients et était en médiane de 258 CD4/mm³, sans observer de différence dans les deux groupes. Une CVp avant l'initiation d'un traitement ARV était disponible pour 56 patients, elle était en médiane de 4,1 log₁₀ cp/mL dans la population globale et de 3,9 log₁₀ cp/mL dans le groupe sans séquençage et 4,3 log₁₀ cp/mL dans le groupe séquençage ($p=0,08$).

Tableau 3: Caractéristiques des patients au diagnostic de l'infection VIH en fonction de l'existence ou non d'un séquençage pré-traitement

		Population totale N=129	Sans séquençage N=88	Séquençage N=41	P
Sexe, %(n)	Femme	67,7 % (86)	72,4 % (63)	57,5 % (23)	0,09
Age au diagnostic, années	Médiane	36,0 (28,2 ; 45,0)	35,8 (30,1 ; 44,2)	36,0 (27,9 ; 49,2)	0,80
Pays de naissance, % (n)	N	115	75	40	0,02
	France	14,8 % (17)	9,3 % (7)	25,0 % (10)	
	Afrique Sub-saharienne	85,2 % (98)	90,7 % (64)	75,0 % (30)	
Diagnostic du VIH, années	N	95	56	39	0,90
	Médiane (IQR)	2001 (1997 ; 2004)	2001 (1998 ; 2005)	2001 (1997 ; 2004)	
Délai entre le diagnostic et l'initiation, années	N	95	56	39	0,76
	Médiane (IQR)	0,44 (0,12 ; 4,4)	0,49 (0,10 ; 5,0)	0,38 (0,15 ; 3,48)	
Initiation d'un traitement ARV, années	N	98	59	39	0,63
	Médiane (IQR)	2003 (2000 ; 2007)	2003 (1999 ; 2007)	2003 (2000 ; 2007)	
Stade CDC clinique au diagnostic, % (n)	N	95	56	39	0,60
	Stade Sida	30,5 % (29)	28,6 % (16)	33,3 % (13)	
CD4 au diagnostic, /mm³	N	75	40	35	0,47
	Médiane	258 (124 ; 370)	254 (112 ; 331)	258 (135 ; 415)	
CV au diagnostic, log₁₀cp/mL	N	56	21	35	0,08
	Médiane (IQR)	4,1 (3,5 ; 4,6)	3,9 (3,4 ; 4,4)	4,3 (3,8 ; 4,7)	

1.3.2. Prévalence de la résistance transmise

Les différentes listes de mutations et les algorithmes disponibles pour les VIH-1/M ont permis d'identifier 38 positions présentant des MAR pour la PR (Tableau 4) et 33 pour la TI (Tableau 5). Le VIH-1/O était caractérisé par un polymorphisme naturel important, c'est-à-dire par la présence de MAR présentes sans pression thérapeutique. La première étape a consisté à considérer ces mutations spécifiques présentes chez plus de 50% des patients.

Parmi les 41 séquences disponibles, ces mutations étaient trouvées sur 14 des 38 positions (36,8 %) pour la protéase (PR) (Tableau 4) et sur 4 des 33 positions (12,1 %) sur la Transcriptase Inverse (TI) (Tableau 5). Les mutations K20C et I62V étaient présentes dans 100% des séquences de la PR et les mutations A98G, V179E, L210Y étaient présentes dans 100% des séquences de TI.

Tableau 4: Liste des positions et mutations associées à la résistance pour la protéase du VIH-1/M et retrouvées en tant que polymorphisme naturel ou résistance transmise parmi les 41 séquences de VIH-1/O

VIH-1/M MARs *	VIH-1/O mutations polymorphiques [§]	VIH-1/O MARs transmises [£]
PROTEASE		
L10I F R V M C	L10 V I	
V11I	V11 I	
I15 A V	I15 V	
G16E	G16 E	
K20 M R I T V	K20 C	
L23 I		
L24I		
D30N		
V32I		
L33 F I V	L33 I V	
E34Q	E34 N T D	
M36I L V	M36 I L	
K43T	K43 T A I V	
M46I L		M46 V
I47V A		
G48V M		
I50V L		
F53L W Y		F53Y
I54L V M T A S		I54 V
Q58E	Q58 E	
D60E	D60 E N T R H S	
I62V	I62 V	
L63P	L63 T A I M K	
I64M V L	I64 V	
H69K I N Q R Y	H69 R K	
A71V T I L	A71 V	A71 I
G73 S A T C		
T74P		
L76V		
V77I	V77 I M	
V82 A F M S T C G L I		
N83D		
I84 A V C		I84 V
I85V	I85 L	
N88 S D T G		
L89V I M R T	L89 I M	
L90M		L90 M
I93L M	I93 L	

*Liste de résistance associée aux mutations décrites pour les VIH-1/M par l'ANRS (<http://www.hivfrenchresistance.org/2015/Algo-sep-2015.pdf>), la base de données de Stanford [113, 114], la liste de MAR de l'OMS [115] et l'IAS-USA (<https://www.iasusa.org/tam/article/update-drug-resistance-mutations-hiv-1-march-2013>). § Les mutations préalablement décrites comme faisant partie du polymorphisme naturel des VIH-1/O [100] ou identifiées naturellement chez les VIH-1/M (d'après la base de données de Stanford) sont en gras et en normal. **En gras** : profils majoritaires ou présents dans plus de 50 % des cas. *En italique* : mutations restantes à la fin des différentes étapes et non décrites comme étant polymorphique pour le VIH-1/O ou le VIH-1/M, ni décrites comme associées à la résistance chez les VIH-1/M ; mutations considérées comme des résidus naturels et exclues de la liste des mutations de résistance transmise. £ Mutations considérées comme sélectionnées et transmises.

La deuxième étape a consisté à considérer comme faisant partie du polymorphisme naturel des VIH-1/O, les mutations préalablement décrites dans la base de Stanford comme étant polymorphique dans différents sous-types de VIH-1/M, tel que présenté dans le Tableau 6.

Ces mutations et leur fréquence parmi les 41 séquences VIH-1/O étaient : L10I (29 %), V11I (10%), G16E (15%), L33IV(10 %), M36L (2 %), D60E (2 %), L63AIM (10 %), H69K (20 %), V77I (5 %), L89M (5 %) sur la PR (Tableau 4) , et V90I(2 %), K101R (2 %), K103R (22 %), V106I (27 %) et E138A (5 %) pour la TI (Tableau 5).

Tableau 6: Pourcentage des mutations décrites dans la base de Stanford en fonction du sous-type de VIH-1/M.

	Sous-type VIH-1/M							
	A	B	C	D	F	G	AE	AG
PROTEASE								
L10I	12	8	2	10	23	10	8	8
L10V	7	3	1	10	23	1	6	8
V11I						1		3
G16E	15	4	6	10	16	2	23	23
L33I		1		1				
L33V		2		5				
M36L	1	1	3	2		1		1
D60E	4	9	17	13	11	2	3	1
L63A	2	7	3	3	4	1	1	1
L63I	1		1		1	1	1	1
L63M						1		
H69K	96	2	99	4	3	94	98	97
V77I	13	31	7	12	8	3	2	2
L89M	98	2	82	6	53	98	97	95
TRANSCRIPTASE INVERSE								
L90L								
V90I		2	1	2		2	1	6
K101R		1	1	1	1	1	1	1
K103R		3	1		1		1	
E138A	3	2	6	2	4	2	1	2

Après ces étapes, il restait quelques mutations E34TD (17%), K43AIV (12%), D60NTRHS (46%), L63K (7 %), V77M (2 %) et I85L (10 %) pour la PR et E138V (7 %) et M230G (2 %) pour la TI, qui n'étaient pas définies comme polymorphiques pour le VIH-1/O ou le VH-1/M, ni décrites comme associées à la résistance chez les VIH-1/M. En l'absence de données spécifiques, ces mutations ont été considérées comme étant des résidus naturels et ont été exclues de la liste des mutations de résistance transmises.

Au final, 6 mutations dans la PR (M46V, F53Y, I54V, A71I, I84V, L90M) et 4 mutations (D67N, T69N, G190A, K219Q) dans la TI, ont été considérées comme ayant été sélectionnées par un traitement ARV, puis transmises (Tableau 4). Ces mutations, identifiées dans 3 séquences de PR (7,1 %) et dans une seule séquence de TI (2,4 %), étaient retrouvées chez 3 patients et conduisait à une prévalence (IC 95%) de virus résistant transmis de 7.3 % (2.72 – 16.5). Deux de ces patients avaient un virus avec une seule mutation dans la PR (F53Y et A71I) et aucune dans la TI.

Les autres mutations transmises (PR : M46V, I54V, I84V, L90M, et TI : D67N, T69N, G190A, K219Q) étaient retrouvées sur une séquence d'un même patient (RBF218). Le profil de résistance complet de l'échantillon prédisait (suivant les algorithmes de résistance de l'ANRS et de Stanford) une résistance ou une résistance partielle aux molécules suivantes : atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, didanosine, stavudine, zidovudine, efavirenz, etravirine, nevirapine et rilpivirine. Grâce aux analyses phylogénétiques, la partenaire de RBF218, RBF132, a été identifiée et nous avons pu analyser le profil de résistance de son virus.

1.3.3. Transmission intra-couple d'un virus multi-résistant

La patiente RBF132 était prise en charge et suivie en France depuis 1992, elle avait reçu 11 lignes différentes d'ARV avant le diagnostic VIH-1/O de son partenaire en 08/2010. Les analyses des liens phylogénétiques existant entre les différentes souches des deux patients (Figure 13) et les données de géotypage de résistance disponibles, avant et après le diagnostic de VIH-1/O de RBF218, nous ont permis de confirmer la transmission d'un virus résistant à son partenaire (Figure 14).

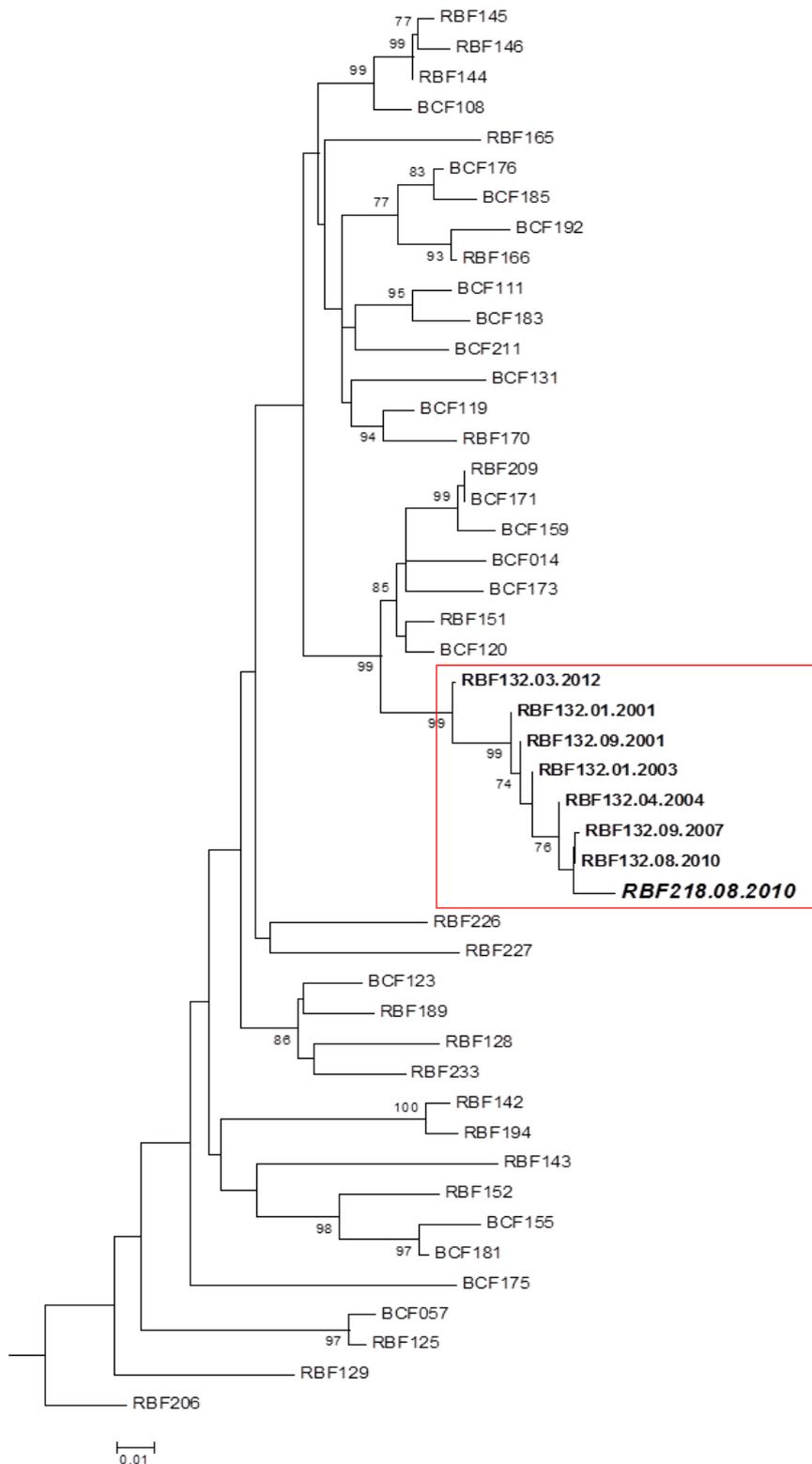


Figure 13: Lien phylogénétique entre les souches de RBF132 et RBF218.

Arbre du maximum de vraisemblance a été réalisé par Marie Leoz, laboratoire de virologie, CHU de ROUEN. Représentation des relations phylogénétiques entre les séquences disponibles pour RBF132 et RBF218 (en gras). Afin de démontrer les liens entre les patients, un arbre du maximum de vraisemblance avec le modèle de substitution GTR + Γ + I [116] en utilisant les séquences de la PR et les séquences partielles de la TI (987 nucléotides), 500 « bootstrap replicate » ont été répétés pour démontrer la fiabilité de chaque nœud, la valeur du bootstrap était indiquée lorsqu'elle était supérieure à 70 %.

Entre 01/2001, date du premier génotypage de résistance que nous avons pour RBF 132, et 09/2007, la charge virale de la patiente est restée supérieure à 3 log₁₀ cp/mL. Pendant cette période, la patiente a eu 4 lignes de traitement différentes, alternant entre les associations thérapeutiques comprenant 2INTI+1IP, 2INTI+1INNTI ou encore 2INTI+1IP/r. Après une brève période d'indélectabilité entre 06/2008 et 02/2010, la charge virale de la patiente est redevenue détectable et supérieure à 3 log₁₀ cp/mL entre 08/2010 et 03/2012.

Les données de génotypage séquentiel ont permis d'identifier la cinétique de sélection du virus multi résistant, depuis 2001 pour les mutations de la PR et avant 2001 pour les mutations sur la TI (sauf pour la mutation G190A détectée en 09/2001 après l'initiation d'un traitement incluant de l'EFV en 2001). La conjonction de la réplication non contrôlée, ainsi que les multiples lignes de traitements reçues par la patiente, ont entraîné la sélection de plusieurs mutations de résistance telles que M46I, I54V sur la PR et G190A sur la TI (Figure 14).

Comme les profils de résistance sont identiques en 04/2004 et 08/2007 la souche résistante pourrait avoir été transmise entre 2004 et 2008, période à laquelle les CVp de RBF 132 étaient supérieures à 3 log₁₀ cp/mL, avant de devenir indétectables en 2008 (Figure 14-B). De plus, au moment du diagnostic de son partenaire, en 08/2010, le génotype de RBF132 présentait de nombreuses populations mixtes correspondant à la présence à la fois du virus sauvage initial et du virus résistant et donc en faveur d'une transmission du virus multirésistant préalable à la réémergence du virus sauvage (Figure 14).

(A)

PROTEASE								TRANSCRIPTASE INVERSE							
★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
RBF132	RBF132	RBF132	RBF132	RBF132	RBF218	RBF132	RBF132	RBF132	RBF132	RBF132	RBF132	RBF132	RBF218	RBF132	RBF132
01/2001	09/2001	01/2003	04/2004	09/2007	08/2010	08/2010	03/2012	01/2001	09/2001	01/2003	04/2004	09/2007	08/2010	08/2010	03/2012
M46M I54I I84I/V L90M	M46M I54I I84I/V L90M	M46M I54I/V I84V L90M	M46I I54V I84V L90M	M46I I54V I84V L90M	M46V I54V I84V L90L/M	M46I I54V I84V L90M	M46M I54I/V I84I/V L90L	D67N T69N G190G K219Q	D67N T69N G190A K219Q	D67N T69N G190A K219Q	D67N T69N G190A K219Q	D67N T69N G190A K219Q	D67N T69N G190A K219Q	D67D/N T69T/N G190G/A K219K/Q	D67D T69T G190G/A K219K

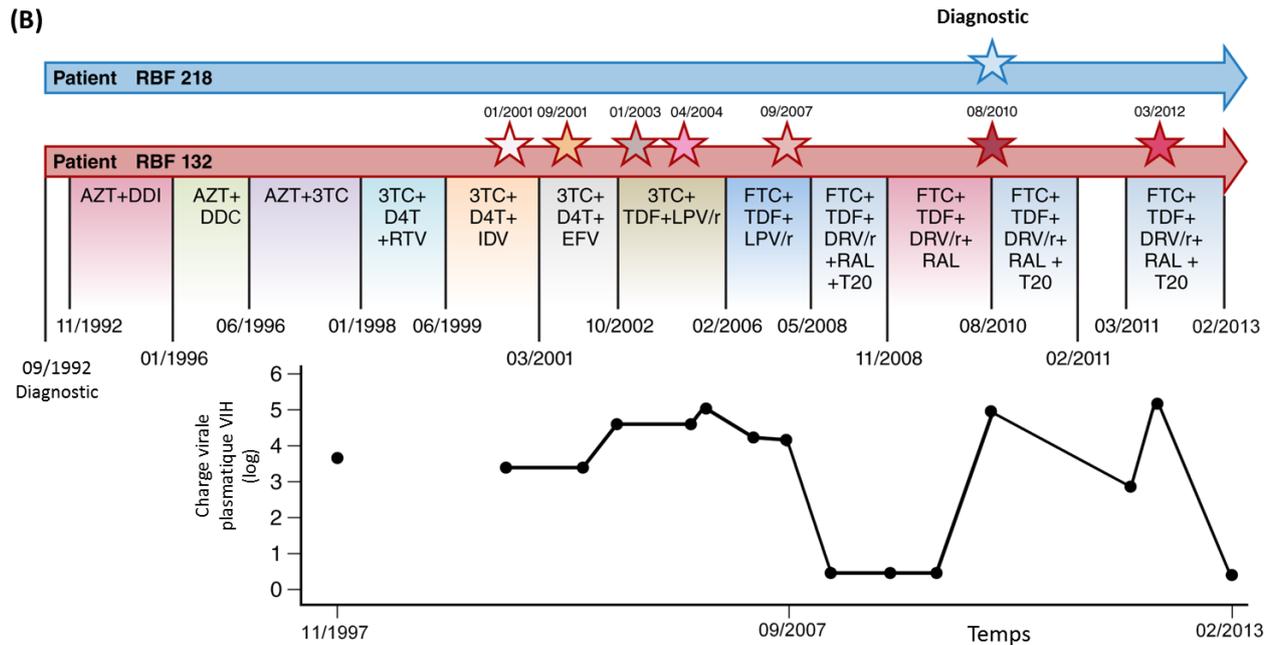


Figure 14: Prise en charge thérapeutique des patients RBF132 et RBF218 :

(A) Liste des mutations de résistance transmises observées dans l'échantillon RBF132 aux dates suivantes : 01/2001, 09/2001, 01/2003, 04/2004, 09/2007, 08/2010 et 03/2012 et dans l'échantillon RBF218 en 08/2010.

(B) Les différentes lignes de traitement que la patiente RBF a reçu pendant son suivi sont représentées en fonction du temps. Les étoiles représentent les dates des génotypages de résistance pour les deux patients (étoile bleue : patient RBF218 et étoile rouge : RBF132). Les charges virales de la patients RBF132 ont été réalisées sur des prélèvements collectés en 11/1997, 01/2001, 12/2001, 10/2002, 06/2004, 01/2006, 04/2007, 09/2007, 06/2008, 11/2008, 02/2010, 08/2010, 03/2011, 03/2012 et 02/2013 et sont représentées sur le graphique.

I.4. DISCUSSION

L'accessibilité des traitements au Cameroun, zone d'endémie des VIH1/O et le nombre important de molécules disponibles en France, rendaient plausible la circulation et la transmission de virus VIH-1/O résistants, comme cela a été décrit pour le VIH-1/M et le VIH-2. Notre objectif était donc de mettre en évidence que de tels virus étaient en circulation parmi les patients infectés par le VIH-1/O dépistés et vivant en France.

En 2013, au moment de l'étude, le RES-O de surveillance avait diagnostiqué 129 patients VIH-1/O. Parmi eux, la majorité 68,2 % (88), n'avaient pas de séquençage de résistance de disponible avant l'initiation du traitement et 31,8 % (41) en avaient au moins un. Cette différence d'effectif ne semble pas associée aux dates de diagnostic et d'utilisation du traitement. En effet, elles sont similaires dans les deux groupes (2001 et 2003, respectivement) et correspondent à des périodes de prise en charge ancienne ou un séquençage de résistance à l'initiation ne faisait pas partie des recommandations en France [30]. Celui-ci avait été introduit dans les recommandations françaises à partir de 2006 [31]. De plus, les séquençages ont pu être réalisés de façon rétrospective mais pour les anciens patients, il a pu y avoir des problèmes de disponibilités des fonds de tube pour faire l'analyse ou d'absence d'envoi d'échantillons à Rouen. La proportion de patients d'origine française était significativement plus importante dans le groupe « séquençage » où ils représentaient 25 % des patients. Cela peut expliquer la proportion plus faible de femme dans le groupe « séquençage », en lien avec la proportion plus importante de femme chez les patients originaires d'Afrique Sub-Saharienne que chez les patients français [10].

Pour rechercher le virus résistant transmis, nous avons tout d'abord dû distinguer les mutations de résistance sélectionnées et transmises, des mutations liées au polymorphisme des VIH-1/O, puisqu'aucune liste ou algorithme spécifique n'était disponible. Cette étape était primordiale et a permis d'identifier une liste de 6 mutations dans la PR et 4 dans la TI, ce qui conduisait à une prévalence globale de résistance transmise de 7,3 %. Si nous avons considéré toutes les mutations associées à la résistance chez les VIH-1/M, le fort polymorphisme naturel des VIH-1/O, aurait conduit à considérer que 100 % des séquences virales (et donc des patients) présentaient des mutations de résistances transmises, ce qui n'aurait eu aucun sens. Ainsi, la grande divergence génétique du groupe O rend l'interprétation des résistances plus complexe, parallèlement à celles des souches non-B du VIH-1/M également polymorphiques (dans une

moindre mesure cependant), ce qui conduit à considérer ces variants VIH-1/O comme des « super non-B ».

Les mutations de résistance transmises ont été identifiées chez 3 des 41 patients. Comme notre effectif est très faible, il est difficile de comparer nos résultats avec la prévalence globale de 9,0 % de MAR rapportées entre France entre 2001 et 2011 pour le VIH-1 [117], ou celle de 8,3 % de MAR rapportée chez 4140 patients suivis dans 26 pays européens entre 2008 et 2010, période proche de notre étude [118]. En effet, même si notre prévalence (7,3%) de ces virus résistants peut sembler conséquente, le nombre de patients concernés reste faible (N=3). Il est plus aisé de comparer notre résultat aux 5 % de prévalence rapportée dans la cohorte de VIH-2 française, correspondant à 3 patients présentant au moins une mutation de résistance, sur un effectif également limité de 65 patients, en lien avec la faible présence des VIH-2 en France [112].

Notre résultat pourrait être lié au faible nombre de patients traités en échec virologique (du fait de la très faible prévalence de l'infection VIH-1/O), proportionnellement au nombre observé pour les VIH-1/M, et à l'absence de diffusion ou d'épidémie secondaire du VIH-1/O en France cette infection représentant 0,09 % des nouveaux diagnostics [119]. Mais cette faible circulation de souches résistantes pourrait également être liée à un contexte temporel. En effet, les patients de notre analyse ont été diagnostiqués en médiane en 2001, or une augmentation de la résistance transmise a été constatée au Cameroun entre 2000 et 2007, en lien avec une augmentation du nombre de patients ayant accès aux antirétroviraux [120]. Le plus faible nombre de patients sous traitement au Cameroun au début des années 2000 ainsi que le nombre limité de molécules accessibles dans ce pays, ont probablement entraîné une moindre circulation de virus résistants dans le pays. La grande majorité des patients du groupe « séquençage » (72 %) étant d'origine Camerounaise, la faible prévalence de virus résistant circulant dans ce pays a probablement limité l'importation de telle souche en France. Cependant, la proportion de patients ayant accès aux antirétroviraux et la diversité des molécules disponibles au Cameroun évoluent [120]. Ceci pourrait conduire à ce qui a été observé en France, à savoir une augmentation du nombre de virus résistant transmis entre 2006 et 2011, en lien avec l'évolution des traitements ARV entre 2001 et 2006 suivi d'une stabilisation [117]. Il est donc possible que les virus VIH-1/O présentant des mutations de résistance en lien avec les traitements dispensés au Cameroun, commencent seulement à circuler.

En revanche, notre travail a permis de révéler que, comme décrit pour les VIH-1/M et les VIH-2, une souche multi-résistante VIH-1/O peut être transmise [121, 122]. Les liens épidémiologiques entre les patients (mari/femme ou femme/enfant), confirmés par les liens phylogénétiques, représentaient 50% de l'effectif de l'étude. Il a été aisé de suspecter la partenaire à l'origine de cette transmission qui était la femme du patient. Les données d'histoire thérapeutique et de génotypage de la résistance pour cette personne ont ensuite permis de documenter la transmission de la souche mutée à son partenaire. Au moment du diagnostic, le patient infecté par cette souche hautement résistante, était classé stade C selon la classification clinique CDC, avait 415 CD4/mm^3 et son virus était hautement répliatif ($4,8 \log_{10}$ copies/mL avec la technique RealTime HIV-1 (Abbott)). Sa prise en charge thérapeutique a été compliquée par la multi-résistance aux différentes classes de traitements. Cependant, un traitement a été immédiatement initié en 09/2010 avec l'association 3TC+ABC+DRV/r. Le patient est parti rapidement au Cameroun et y est décédé de cause inconnue en 02/2011. L'hypothèse d'une plus forte virulence de ce virus que ce qui a été décrit pour le VIH-1/M peut être soulevée mais sans possibilité de le démontrer.

En conclusion, ce travail a mis en évidence la faible prévalence de virus résistant au sein de patients VIH-1/O vivant en France mais également la possibilité de transmission de virus multi-résistant fortement répliatif. Contrairement aux VIH-1/M, la diffusion de ces virus résistants pourrait-être limitée à une transmission intra-couple, du fait du contexte épidémique particulier de l'infection à VIH-1/O. De plus, notre période d'analyse est possiblement trop précoce par rapport à la circulation de ces virus dans la zone d'endémie. En dépit de ce dernier point, nos données confirment la nécessité de réaliser des analyses de résistance avant l'initiation d'un traitement ARV chez les patients VIH-1/O infectés, comme recommandé pour les VIH-1/M et les VIH-2, particulièrement chez les patients dont le partenaire est traité par une cARV.

II. INFECTION PAR LE VIH-1 GROUPE O EN FRANCE : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET REPONSE IMMUNO- VIROLOGIQUE AUX TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX

Mon implication dans le projet de recherche ORIVAO

Le Pr Jean-Christophe Plantier, en tant qu'investigateur principal, m'a confié la responsabilité de chef de projet de l'étude ANRS EP50 ORIVAO (Observatoire de la Réponse Immuno-Virologique aux Antirétroviraux). A ce titre, j'ai participé aux différentes étapes de rédaction et de préparation du protocole de l'étude. J'ai effectué sa mise en place, ai réalisé le suivi et les analyses statistiques de l'étude, en collaboration avec la responsable de la méthodologie, le Pr Laurence Meyer.

J'ai participé à la rédaction du projet déposé dans le cadre des appels d'offres de l'ANRS et du SIDACTION pour obtenir un financement et par la suite, j'ai participé à la rédaction du protocole. J'ai ensuite effectué les démarches administratives nécessaires pour obtenir l'autorisation de mettre en place cet essai, j'ai ainsi été en contact avec le Comité de Protection des Personnes se prêtant à une recherche biomédicale (CPP), obtenu les autorisations du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et du Comité National Informatique et Liberté (CNIL). Après avoir conçu les cahiers d'observation ainsi que la base de données de l'étude (base access) et les outils de suivi de l'évolution du projet, j'ai recruté, formé et supervisé le technicien d'étude clinique (TEC) dédié au projet.

Au cours de l'étude, j'ai contacté tous les services cliniques et les laboratoires de virologie qui ont accepté de participer à l'étude pour la mise en place et le lancement du projet. J'ai supervisé l'inclusion et le suivi des patients dans l'étude et coordonné les visites de monitoring réalisées par le TEC, j'ai mis en place et animé les réunions de suivi de l'étude avec les équipes de coordination et de virologie.

Dans le cadre de la valorisation, j'ai réalisé le contrôle de la qualité des données saisies dans la base ainsi que les analyses statistiques. J'ai également réalisé la communication affichée du

21^{ème} congrès International sur le SIDA (AIDS 2016, Durban, Afrique du Sud) et j'ai rédigé l'article publié dans Clinical Infectious Disease (CID) dont je suis le premier auteur.

Valorisation

Ce travail a fait l'objet d'une publication affichée à un congrès et d'une publication présentée en annexe :

- **Unal G, Alessandri-Gradt E, Leoz M, Pavie J, Lefèvre C, Panjo H, Charpentier C, Descamps D, Barin F, Simon F, Meyer L, JC, Plantier JC** Immuno-virological response to cART of HIV-1 group O infected patients – ANRSEP50 ORIVAO Study - AIDS 2016, Durban, Afrique du Sud - Abstract TUPEB037
- **Unal G, Alessandri-Gradt E, Leoz M, Pavie J, Lefevre C, Panjo H, Charpentier C, Descamps D, Barin F, Simon F, Meyer L, Plantier JC.** HIV-1 group O infection in France: clinical features and immunovirological response to antiretrovirals, Clin Infect Dis, 2017

II.1. CONTEXTE DE L'ETUDE ORIVAO

Les conséquences diagnostiques de l'infection par un VIH-1/O sont désormais largement connues et en partie maîtrisées. Il existe en revanche peu de données en ce qui concerne l'évolution naturelle de l'infection, en dehors de quelques cas de SIDA et de données éparses sur l'évolution naturelle de l'infection.

En ce qui concerne la réponse aux ARV, les données existantes sont basées soit sur des études réalisées avec d'anciennes associations de traitement et un nombre de patients limité, soit sur des études avec des molécules plus récentes mais dans le cadre de traitement de sauvetage. Face à cette insuffisance de données sur l'évolution immuno-virologique et clinique des patients, la prise en charge thérapeutique des patients VIH-1/O est empirique et calquée sur la prise en charge des patients infectés par un VIH-1/M, sans que son efficacité ait été réellement mesurée dans une population suffisamment importante et représentative de la diversité des variants VIH-1/O.

En dehors du Cameroun, la plus importante file active de patients infectés par un VIH-1/O se trouve en France. Cette situation est en lien avec les relations historiques et privilégiées qui existent entre la France et le Cameroun, mais également grâce à un système de surveillance de la diversité génétique circulant en France, instauré à la fin des années 1990.

En effet, un réseau d'identification et de caractérisation des souches VIH-1/O (RES-O) a été mis en place dès 2003, dans le cadre de l'activité du Centre National de Référence (CNR) associé au VIH du laboratoire de virologie du CHU de ROUEN. Ce RES-O est coordonné par le laboratoire de virologie du CHU de ROUEN, en partenariat avec les autres laboratoires du CNR du VIH de l'Hôpital Bichat-Claude Bernard et de Saint Louis, à Paris et du CHU de Tours. Ce RES-O a permis l'identification rétrospective et prospective de 143 infections VIH-1/O depuis le premier cas découvert en 1992.

Le nombre relativement important de patients suivis ainsi que les modalités de prise en charge de l'infection à VIH en France, ont permis la mise en place d'ORIVAO chez les patients VIH-1/O suivis en France qui s'appuie sur le RES-O et qui a été financé par l'ANRS (ANRS EP50 ORIVAO) et SIDACTION.

L'objectif de l'étude ORIVAO était d'obtenir des données fiables sur les caractéristiques cliniques de la population des patients infectés par le VIH-1/O diagnostiqués en France, ainsi que sur leur réponse immuno-virologique aux ARV.

II.2. PATIENTS ET METHODES

II.2.1. Schéma de l'étude ORIVAO

Il s'agit d'une étude observationnelle hospitalière, à la fois rétrospective et prospective, multicentrique, portant sur tous les patients diagnostiqués VIH-1/O et pris en charge en France dans le cadre de cette infection. L'étude a fait l'objet d'une déclaration au CPP ainsi qu'à la CNIL.

II.2.2. Identification des patients VIH-1/O dans le cadre du RES-O

Les patients VIH-1/O ont été identifiés de deux manières :

- Via la Déclaration Obligatoire (DO)

Dans le cadre de la surveillance virologique de la DO, les laboratoires de virologie qui ont effectué un nouveau diagnostic d'infection à VIH envoient un buvard au CNR de Tours. Ce dernier effectue un sérotypage, envoie le résultat au laboratoire déclarant et une copie de la notification anonymisée d'infection par un VIH-1/O au laboratoire de virologie du CHU de Rouen, afin de l'informer de la découverte d'un nouveau patient VIH-1/O. Le laboratoire de Rouen contacte alors le virologue/biologiste du site de suivi du patient afin de recueillir des prélèvements de plasma et des cellules ou du sang total, qui permettront de confirmer et de caractériser moléculairement l'infection VIH-1/O.

- Via des demandes d'expertise auprès du CNR

Lorsque les sites cliniques et virologiques suspectent une infection par un VIH-1/O ou par un variant, dans le cadre de discordance viro-clinique ou de difficultés de génotypage de résistance par exemple, des prélèvements de sérum, de plasma et des cellules ou du sang total sont envoyés au laboratoire de virologie du CHU de Rouen, pour explorer ces cas et identifier s'il s'agit d'infection VIH-1/O .

Comme le critère d'inclusion principal dans ORIVAO était l'infection par un VIH-1/O, celle-ci devait être diagnostiquée et confirmée par des outils spécifiques disponibles uniquement dans

les laboratoires du CNR du VIH. La première étape est le sérotypage, un test ELISA (maison) réalisé sur sérum ou plasma qui permet la détection des différents variants VIH [123, 124]. Il consiste d'une part en une détection non spécifique, par recherche d'anticorps dirigés contre une région immunodominante de la glycoprotéine transmembranaire (Gp41), et d'autre part en une identification spécifique des variants (VIH-1/M N, et O et VIH-2), par recherche d'anticorps dirigés contre la région V3 de la glycoprotéine de surface (Gp120). Ensuite, cette réactivité sérologique est confirmée via une étape de caractérisation moléculaire du virus. Celle-ci comprend des (RT)-PCR spécifiques de groupe O qui permettent d'amplifier le virus dans plusieurs régions du génome [69], suivies d'un séquençage et d'analyses phylogénétiques. Ces analyses permettent d'identifier le sous-groupe auquel appartient le virus, ainsi que les potentiels liens existants entre les virus VIH-1/O préalablement caractérisés. Ces analyses phylogénétiques ont été réalisées au laboratoire de virologie du CHU de ROUEN sur des fragments couvrant la région de la protéase et une partie de la transcriptase inverse, comme décrit précédemment [116], par la méthode de Neighbor Joining à l'aide du logiciel MEGA7 [125].

Ces différentes analyses ont été réalisées sur un sérum ou plasma pour le sérotypage et pour la caractérisation moléculaire sur plasma avec une CV plasmatique (CVp) positive ou à défaut sur de l'ADN proviral extrait de Cellules Mononuclées du Sang Périphérique (CMSP) ou de sang total. Aucun prélèvement supplémentaire n'a été nécessaire pour la réalisation de ces différentes analyses effectuées sur des « fonds de tubes ».

II.2.3. Inclusion dans ORIVAO

Tous les patients dont l'infection VIH-1/O avait été confirmée virologiquement et qui étaient suivis ou avaient été suivis en France étaient éligibles à l'inclusion dans l'observatoire. L'équipe de coordination, en lien avec le laboratoire de virologie du CHU de Rouen, contactait alors le laboratoire de virologie déclarant et le service clinique qui suivait le patient, pour leur proposer de participer au projet. Les patients suivis qui n'avaient pas manifesté d'opposition pour participer à cette étude et à la requalification des prélèvements du soin vers la recherche ainsi que les patients perdus de vue ou décédés (dont les dossiers médicaux avaient été identifiés dans les services hospitaliers) ont été inclus. En revanche, les patients qui étaient doublement infectés VIH-1/M+O ou qui étaient infectés par un virus recombinant VIH-1/M O n'étaient pas inclus dans l'étude.

II.2.4. Recueil de données

Les données ont été recueillies auprès des services cliniques via des cahiers d'observation (cahier récapitulatif, cahier J0 et cahiers de suivis), monitorées par le TEC de l'étude, puis centralisées et saisies dans la base de données au centre de coordination de l'étude, situé au laboratoire de virologie du CHU de Rouen.

II.2.4.1. Données recueillies

Le cahier récapitulatif a été rempli par le site pour tous les patients inclus dans l'étude. Il permettait de recueillir l'historique des données immunologiques, virologiques et thérapeutiques du patient, en fonction de ce qui était disponible dans son dossier médical. Par la suite, pour les patients toujours suivis, un cahier de suivi était rempli prospectivement à chacune des visites.

Ce cahier comportait les résultats du bilan biologique (CD4, CVp) et le traitement ARV. La survenue de pathologies classantes était également rapportée ce qui a permis l'évaluation de l'évolution clinique de l'infection par la classification CDC.

Différentes techniques de mesure de la CVp ont été utilisées pour le suivi virologique. Elles correspondaient à des techniques commerciales non spécifiques ou spécifiques de groupe : LCx ou *Real Time* HIV-1 (Abbott, Rungis, France), Cobas TaqMan Version 2.0 (Roche, Meylan, France) ou bien des techniques groupe O spécifiques développées par le CNR, ciblant la région du LTR (techniques LTR-O) ou de l'Intégrase (technique INT-O). Lors de la validation des données virologiques, les CVp réalisées avec une technique non adaptée car spécifique du groupe M, étaient à nouveau effectuées sur les prélèvements disponibles en utilisant la technique adaptée et identifiée comme quantifiant le mieux le virus. Si les prélèvements n'étaient plus disponibles, les données virologiques recueillies n'ont pas été analysées. Afin d'éviter des sous-quantifications toujours possibles du fait de la grande diversité génétique des VIH-1/O, même avec les trousse adaptées, la technique de CVp utilisée par les sites a été validée pour chaque patient. Les valeurs obtenues avec les trousse commerciales ont ainsi été comparées à celles obtenues par les techniques CNR. Les données de suivi virologique du patient prise en compte étaient celles obtenues avec la technique donnant la valeur la plus élevée.

II.2.5. Analyses statistiques

Afin de déterminer les caractéristiques générales de l'infection VIH-1/O en France, les données recueillies dans le cadre du projet ont été analysées de la manière suivante (Figure 19) :

- Analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques des patients au moment du diagnostic de l'infection,
- Analyse de l'évolution naturelle de l'infection (décroissance du nombre de CD4, survenue d'un SIDA clinique), entre le diagnostic et l'initiation d'un traitement ARV,
- Analyse de la réponse immunologique et virologique à une première combinaison d'ARV (cARV). La réponse immunologique et virologique à la cARV a tout d'abord été analysée quelle que soit la cARV initiée, puis en comparant la réponse immunologique chez les patients qui ont initié une cARV avec des INNTI à celle des patients ayant initié un traitement avec des IP/r,
- Analyse des données recueillies à la dernière visite des patients encore suivis entre 2007 et 2014 afin d'évaluer la réponse à des lignes de traitement plus récentes, et avec un seuil de quantification plus sensible.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel STATA version 13.0 (StataCorp, College station, TX, USA).

II.2.5.1. Analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques

Les caractéristiques des patients ont été décrites avec des variables quantitatives, résumées par la médiane et l'interquartile (IQR), et des variables qualitatives exprimées sous forme de fréquences et de pourcentages.

II.2.5.2. Analyse de l'évolution naturelle de l'infection

L'évolution naturelle a été étudiée en analysant (i) la progression vers le stade clinique C selon la classification CDC et (ii) la décroissance des CD4 avant l'initiation d'un traitement ARV. Le délai pour atteindre le stade C avant l'initiation d'un traitement parmi les patients diagnostiqués au stade A ou au stade B a été estimé par des courbes de survie de Kaplan-Meier. La décroissance des CD4 entre le diagnostic et l'initiation du traitement (ou avant que les patients ne soient perdus de vue) a été modélisée par un modèle linéaire à effets mixtes afin de prendre en compte la corrélation entre les valeurs d'un même sujet.

II.2.5.3. Analyse des réponses immunologique et virologique aux ARV

Afin de prendre en compte l'évolution des classes de traitements ARV, trois périodes calendaires différentes ont été considérées : (1) entre 1996 et 2000, c'est-à-dire avant la diffusion des IP/r, (2) entre 2000 et 2006, ce qui correspond à la généralisation de l'utilisation des IP/r, et (3) entre 2007 et 2014, qui est la période de mise sur le marché de la nouvelle classe des inhibiteurs d'intégrase et d'un nouvel IP/r : le darunavir.

Analyse de la réponse immunologique au traitement

Les réponses à la cARV ont été analysées parmi les patients naïfs d'ARV à l'initiation de la cARV. Les valeurs de CD4 et de CVp recueillies entre 2 mois avant et 7 jours après l'initiation du traitement ont été considérées comme les valeurs à l'initiation du traitement. La cARV était considérée comme terminée si elle était interrompue pendant plus d'un mois ou lors de switch vers une mono ou une bi-thérapie. La réponse immunologique a été analysée pour les patients ayant au moins une valeur de CD4. Toutes les valeurs disponibles entre l'initiation et la fin de la cARV ont été prises en compte.

Le gain de CD4 a été modélisé en utilisant un modèle linéaire à effet mixte à deux pentes, la corrélation entre les valeurs d'un même sujet a été prise en compte grâce à des effets fixes et aléatoires sur l'intercept et sur les pentes. Le critère d'Akaike a permis de sélectionner le meilleur modèle. Les CD4 ont été modélisés en racine carrée afin d'obtenir une distribution qui normalise la distribution des CD4. Par la suite, nous avons comparé la réponse aux traitements des patients sous INNTI et celle des patients sous IP/r. La réponse immunologique dans les deux groupes a été comparée en introduisant une variable « traitement » dans le modèle mixte et en introduisant une interaction entre les traitements et les pentes. Dans le cadre de cette analyse, le suivi des patients a été arrêté dès la fin de la première ligne de cARV, c'est-à-dire à la fin du traitement comprenant des INNTI ou à la fin du traitement composé d'IP/r.

Analyse de la réponse virologique au traitement

La réponse virologique a été analysée pour les patients ayant au moins une valeur de CVp dans la première année de la cARV, sans compter la CVp à l'initiation. Une courbe de survie de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer le délai de survenue d'une CVp inférieure à 200 cp/mL. Ce seuil a été choisi pour prendre en compte le seuil limite de quantification d'anciennes techniques de quantification. Cette analyse a été répétée dans le sous-groupe des patients suivis par une technique de CVp plus récente avec un seuil à 40 cp/mL. Le nombre de CVp validées et

disponibles n'était pas suffisant pour pouvoir réaliser une étude similaire comparant la réponse virologique des patients initiant avec une cARV comprenant des INNTI et celle des patients initiant une cARV comprenant des IP/r.

II.2.5.4. Analyse à la dernière visite

Dans cette analyse, les réponses immunologiques et virologiques ont été déterminées à la visite la plus récente pour tous les patients traités ayant eu au moins une visite de suivi dans la période calendaire 2007 à 2014, quels qu'aient été les traitements ARV reçus précédemment. Cependant, afin de prendre en compte les conséquences liées à la prise d'une ou de plusieurs lignes de traitements avant 2007, deux groupes ont été étudiés : le premier composé des patients ayant initié un traitement avant 2007, et le second composé des patients ayant initié un traitement à partir de 2007.

II.3. RESULTATS

II.3.1. Inclusion dans ORIVAO

Entre le début de la mise en place du RES-O et mai 2014, date du gel de la base pour ces analyses, 140 patients ont été identifiés VIH-1/O positifs par le RES-O. Parmi ces patients, 7 étaient en réalité infectés par des virus recombinants inter-groupes M et O, et 2 patients étaient co-infectés par un VIH-1/O et un VIH-1/M. Ces 9 patients ont donc été exclus de l'étude ORIVAO (Figure 15).

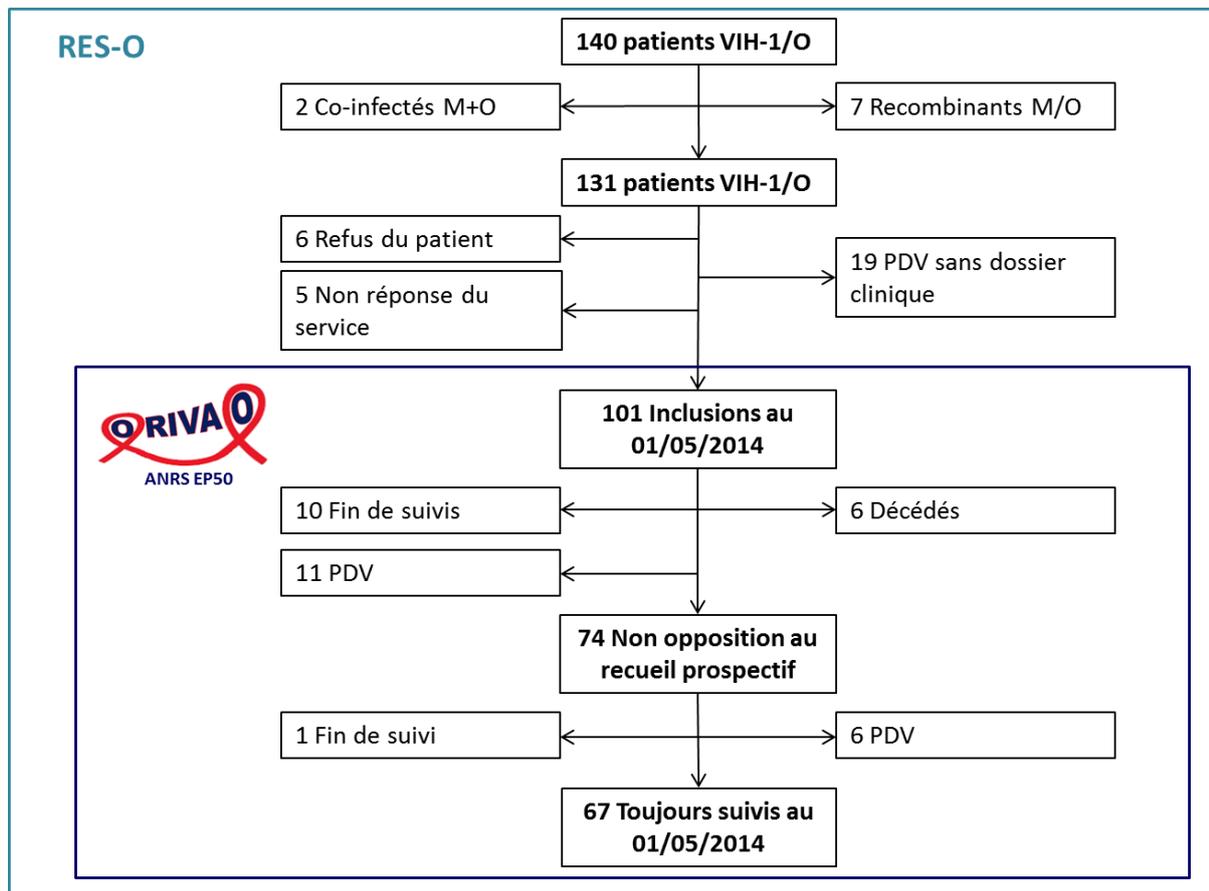


Figure 15: Diagramme de flux représentatif de l'inclusion et du suivi des patients VIH-1/O dans ORIVAO au 05/2014

Parmi les 131 patients mono-infectés VIH-1/O, 6 ont refusé de participer à l'étude, 5 n'ont pas pu être inclus malgré des relances fréquentes des services et 19 patients étaient perdus de vue sans que l'on retrouve trace de leur dossier dans les services cliniques. Finalement, 101 patients, suivis dans 48 centres hospitaliers répartis sur tout le territoire, ont été inclus dans ORIVAO, entre avril 2012 et mai 2014 (Figure 16). Au moment de l'inclusion, 74 patients étaient toujours suivis et ont accepté de participer à l'étude, 10 patients n'étaient plus suivis dans le centre de prise en charge initial, 11 patients étaient perdus de vue et 6 étaient décédés.

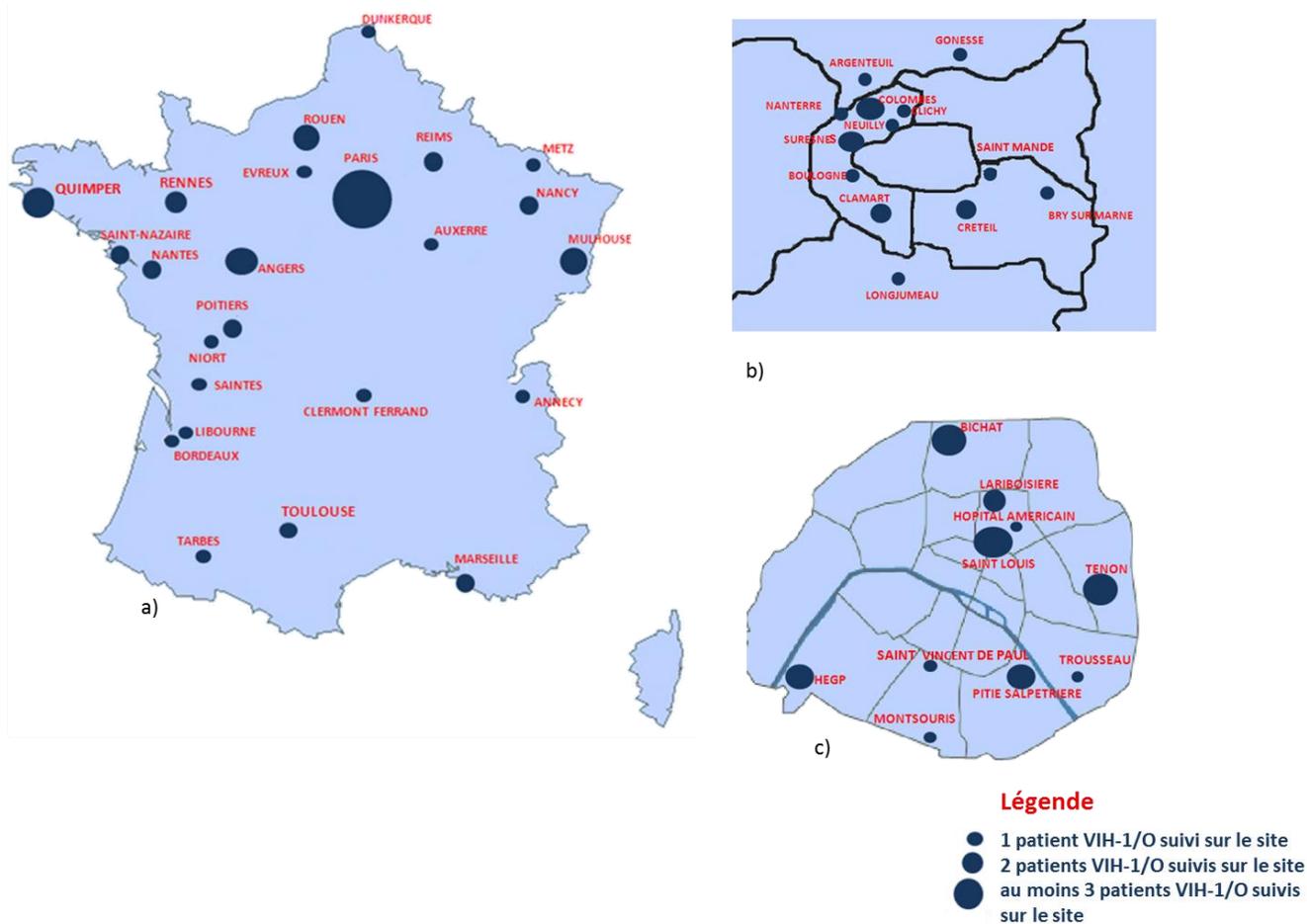


Figure 16: Sites de prise en charge des patients VIH-1/O dans le cadre d'ORIVAO

a) Représentation sur toute la France, b) Détail des sites de prise en charge en Ile de France, c) Détail des hôpitaux de prise en charge à Paris.

II.3.2. Caractéristiques épidémiologiques des patients infectés VIH-1/O en France

Les caractéristiques principales des 101 patients inclus dans ORIVAO sont résumées dans le Tableau 7. Les patients avaient en médiane 36,5 ans au diagnostic VIH et les femmes représentaient 65,4 % de la population. Le mode de transmission majoritaire était hétérosexuel et 3 patients avaient été contaminés par transmission maternelle.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients au moment du diagnostic VIH.

		Patients inclus dans l'étude N=101
Age au diagnostic VIH, années	Médiane (IQR)	36,5 (27,4; 43,0)
Sexe, % (n)	Femme	65,4% (66)
Groupe de transmission, %(n)	Sexuel (Hétérosexuel)	82,2% (83)
	Sanguin	11,9% (12)
	Mère - enfant	3,0% (3)
	Inconnu	3,0% (3)
Pays de naissance, %(n)	N	99
	Cameroun	71,7% (71)
	France	19,2% (19)
	Congo (RDC)	2,0% (2)
	Sénégal	2,0% (2)
	Gabon	1,0% (1)
	Guinea Liberia	1,0% (1) 1,0% (1)
Année du diagnostic VIH	Médiane (IQR)	2001 (1997; 2004)
Temps entre le diagnostic VIH et le diagnostic VIH-1/O, en mois	N Médiane (IQR)	76 21,3 (2,2; 77,8)
Délai entre l'arrivée en France et le diagnostic du VIH-1/O, mois	N/N né à l'étranger Median (IQR)	63/80 46,8 (5,0; 130,6)
CD4 *, /mm³	N Médiane (IQR)	65 250 (150; 404)
CVp *, log cp/mL	N Median (IQR)	39 4,0 (3,6; 4,7)
Stade CDC, %(n)	C**	10,9% (11)

* Dans l'année qui a suivi le diagnostic VIH ** Pathologies classantes : Candidose oesophagienne (N=2), Infection à *mycobacterium avium complex* (N=1), infection à cytomegalovirus (CMV) (N=3), infection à *pneumocystis carinii* (N=1), Tuberculose pulmonaire bacilliforme (N=1), toxoplasmose cérébrale (N=1), Septicémie à salmonelle (N=1), syndrome cachectique due au VIH (N=1)

La majorité (71,7%) des patients de l'étude était d'origine camerounaise et 6,9 % d'entre eux étaient originaires d'autres pays africains. L'année médiane de diagnostic du VIH était 2001 et celle de diagnostic du VIH-1/O était 2004. Les patients d'origine africaine étaient diagnostiqués

VIH-1/O en médiane 46,8 mois (3,9 ans) après leur arrivée en France. Le diagnostic VIH le plus ancien date de janvier 1989 et celui de VIH-1/O de Janvier 1997. Le diagnostic de l'infection VIH-1/O est survenu en médiane 21,3 mois après le diagnostic de l'infection VIH-1. Le délai entre le diagnostic de l'infection VIH-1/O et celui de l'infection VIH-1 variait en fonction de l'année de diagnostic : les 18 (30,5%) patients diagnostiqués séropositifs pour le VIH avant 2000 avaient un délai important entre les deux diagnostics (65,4 mois en médiane), ce délai était réduit à 7,3 mois en médiane chez les patients diagnostiqués entre 2000 et 2006 et il était encore plus court chez les 12 patients diagnostiqués après 2007 (2,8 mois en médiane).

Les analyses phylogénétiques ont montré que 76% (75) patients étaient infectés par des souches appartenant au sous-groupe majoritaire H (Figure 17). Elles ont également mis en évidence l'existence de liens entre les souches, avec la présence de 11 clusters correspondant à 26 patients (avec principalement 2 patients par cluster). L'association entre ces données et les données de lieu de vie des patients infectés par ces souches sont en faveur d'un lien épidémiologique entre ces patients.

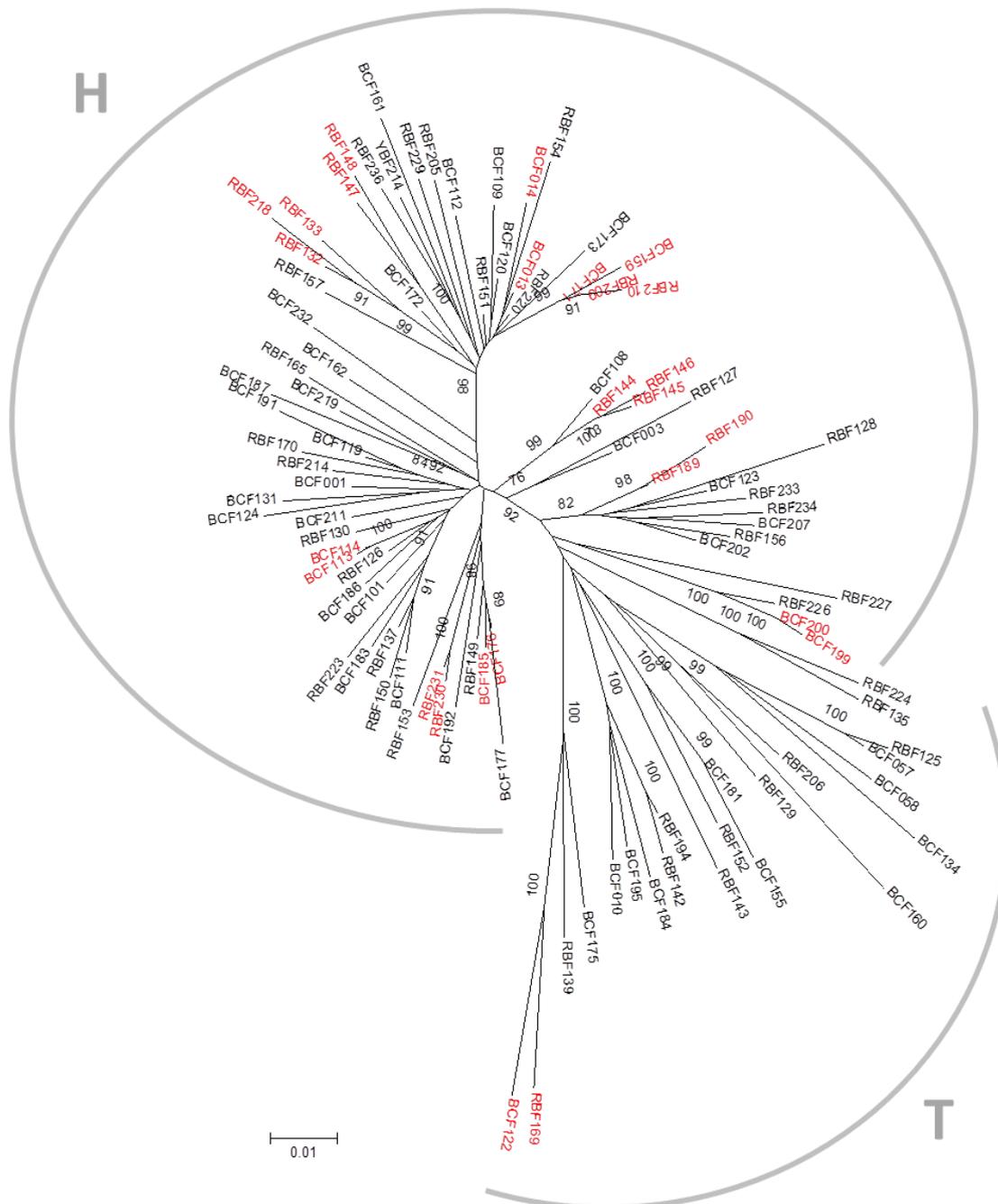


Figure 17: Arbre phylogénétique des 98 souches VIH-1/O caractérisées dans l'étude

L'arbre a été réalisé au laboratoire de virologie du CHU de ROUEN par Marie Leoz et Fabienne de Oliveira. Les valeurs des bootstraps sont indiquées lorsqu'elles sont supérieures à 70. Les liens entre les souches des patients venant d'une même région géographique sont indiqués en rouge. Les sous-groupes H et T sont indiqués sur la figure.

II.3.3. Evolution naturelle de l'infection par un VIH-1/O

Lors du diagnostic de l'infection VIH, la médiane de CD4 était de 250 cellules/mm³ et 40 % des patients avaient moins de 200 CD4/mm³. La médiane de CVp était de 4 log₁₀ cp/mL, 89,1% des patients étaient au stade A ou B de l'infection et 10,9 % étaient stade C (Tableau 7). Il est à

noter que pour un nombre non négligeable de patients, aucune mesure de CD4 et de CVp dans l'année du diagnostic n'était disponible.

Parmi les 90 patients diagnostiqués VIH-1 au stade A ou B, cinq ont initié un traitement ARV au moment du diagnostic, 82 ont initié un traitement en médiane (IQR) 0,7 (0,2 – 5,0) ans après le diagnostic VIH et 3 ont été perdus de vue avant d'initier une thérapie ARV, en médiane 2,1 (2,1-8,0) ans en après le diagnostic. Parmi les 85 patients stade A ou B qui n'ont pas initié de traitement ARV dès le diagnostic, 8 ont atteint le stade C avant l'initiation d'un traitement ARV et/ou avant d'être perdu de vue.

La probabilité cumulée (IC95%) d'atteindre un stade C un an après le diagnostic était de 9.0 % (3,7 – 21,0) et cinq ans après le diagnostic de 16,6 % (7,7 – 33,7) (Figure 18). Le nombre de patients à risque aux différents temps de suivi de l'infection depuis le diagnostic VIH est indiqué en dessous du graphique.

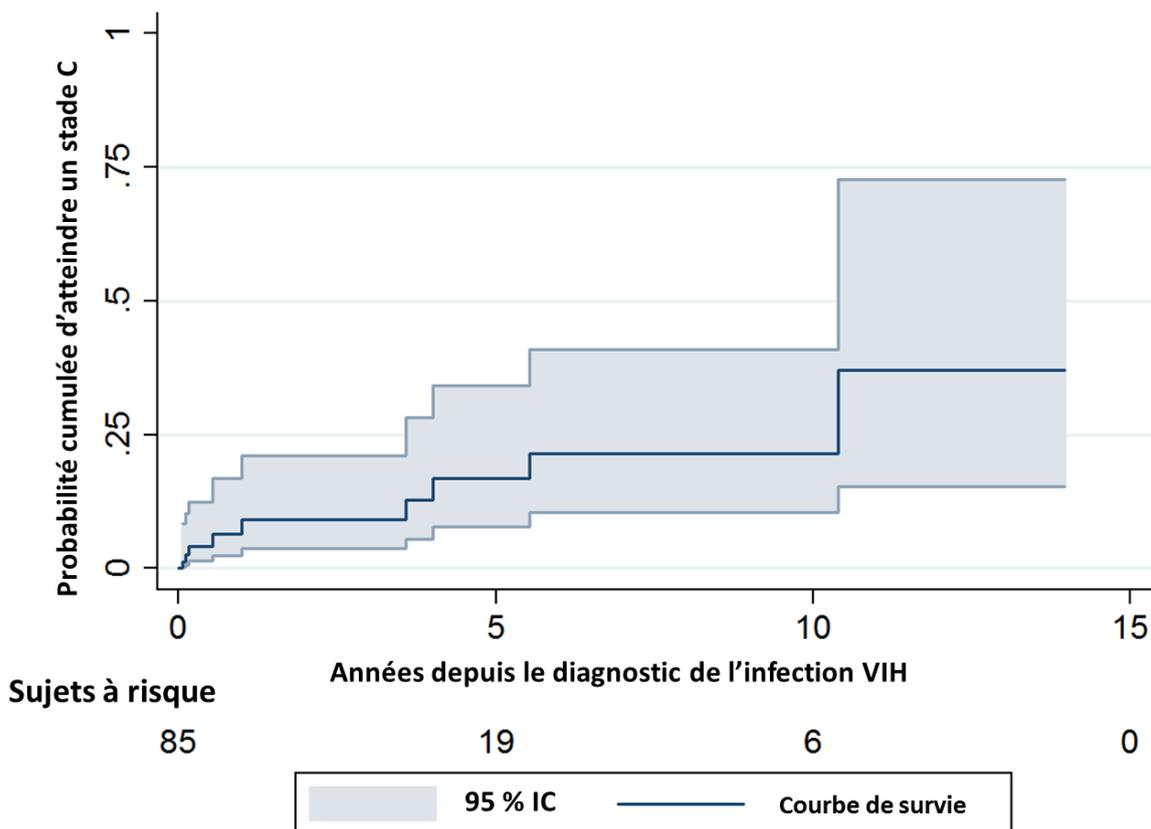


Figure 18: Courbe de Kaplan-Meier du temps pour atteindre le stade C avant l'initiation de cARV chez les patients VIH-1/O.

La décroissance spontanée des CD4 a été analysée pour les 66 patients ayant au moins une valeur de CD4 disponible avant traitement. Entre le diagnostic et l'initiation du traitement, les patients avaient en médiane 2 (1 – 4) mesures de CD4, la dernière valeur de CD4 avant traitement était mesurée en médiane 26,9 (5,1 – 63,6) mois après le diagnostic. La décroissance des CD4 a été modélisée pendant les 64 premiers mois suivant le diagnostic VIH, car cela correspond au troisième quartile de la distribution du temps entre le diagnostic VIH et la dernière valeur de CD4 disponible avant le traitement. Le modèle a permis d'estimer la décroissance moyenne (IC95 %) des CD4 à -30,5 (-40,3 ; -18,7) cellules/mm³/an.

II.3.4. Réponse immuno-virologique à une cARV

Parmi les 101 patients inclus dans l'étude, 97 avaient initié un traitement ARV avant le gel de la base en mai 2014. Dix-sept d'entre eux avaient initié un traitement comprenant une mono ou une bithérapie. Il s'agissait de patients qui avaient été diagnostiqués en médiane en 1995 (1993 ; 1997) alors que les 80 patients qui ont initié directement un traitement par une combinaison d'antirétroviraux (cARV) étaient des patients diagnostiqués en médiane en 2002 (1999 ; 2006). Parmi les 4 patients n'ayant jamais reçu de traitement, 2 sont décédés, 1 patiente a été perdue de vue avant l'initiation du traitement et 1 patiente a initié un traitement après le gel de base.

La réponse immuno-virologique a été analysée chez les 80 patients naïfs de traitements à l'initiation des cARV. Les données de CD4 avaient pu être recueillies pour 74 patients et 48 patients avaient les critères pour être inclus dans l'analyse virologique tels que décrits dans les méthodes (Figure 19).

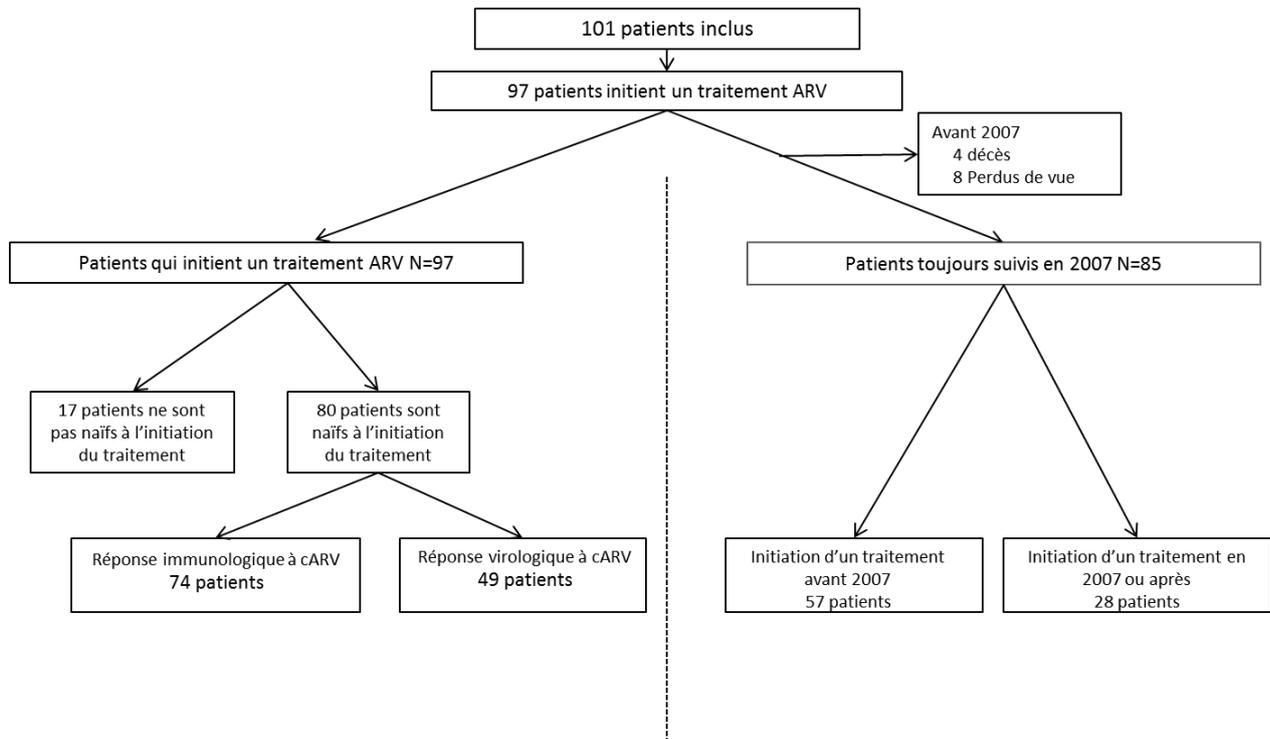


Figure 19: Diagramme représentant la sélection des VIH-1/O pour l'analyse de la réponse à une cARV et l'analyse des données immuno-virologiques à la dernière visite chez les patients toujours suivis depuis 2007.

La cARV a été définie comme un traitement comprenant au moins trois ARV sans interruption de plus d'un mois et sans switch vers une mono ou une bithérapie. Les patients non naïfs à l'initiation de la cARV, sont ceux ayant initié un traitement par une monothérapie ou une bithérapie.

La cARV a été initiée en médiane 0,51 ans après le diagnostic de l'infection VIH et l'année médiane d'initiation de la cARV était 2004 (2002 – 2009). A l'initiation de la cARV, les patients avaient en médiane 201 CD4/mm³ et une CV de 4,1 log₁₀ cp/mL. Les traitements à l'initiation étaient principalement 2INTI+1IP/r (51,3%), et 2INTI+1INNTI (18,8%).

Nous avons pu constater que les traitements initiés étaient différents selon l'ancienneté du diagnostic du VIH-1/O au moment de l'initiation du traitement. Ainsi, sur la période comprise entre 2000 et 2006, les huit patients qui ont initié un traitement comprenant un INNTI ont été diagnostiqués VIH-1/O en médiane 3,7 (étendue : -2,8 ; +11,4) ans après l'initiation de la cARV, versus -0,11 (-5,1 ; +1,6) chez les 22 patients qui ont initié un traitement sans INNTI. Après 2007, le temps médian entre le diagnostic de l'infection à VIH-1/O et l'initiation de la cARV était de 0 (étendue : -1,3 ; +2,6) ans chez les 5 patients qui ont initié un traitement comprenant des INNTI

versus -1,3 (étendue : -7,2 ; +1,9) ans pour les 16 patients qui ont initié un traitement comprenant des IP/r.

Tableau 8: Caractéristiques immunologiques et virologiques des patients à l'initiation de cARV

		Patients VIH-1/O N=80
Délai entre le diagnostic VIH et l'initiation du traitement, années	Médiane (IQR)	0,51 (0,14; 5,0)
Année d'initiation de cARV, %(n)	[1996-1999]	12,5 % (10)
	[2000-2006]	52,5 % (42)
	[2007-2014]	35,0 % (28)
CD4 à l'initiation, /mm³	N	52
	Médiane (IQR)	201 (114 ; 302)
CVp à l'initiation, log cp/mL	N	26
	Médiane (IQR)	4,1 (3,6; 4,6)
Traitement à l'initiation, %(n)	2INTI+1IP/r	51,3 % (41)
	2INTI+1INNTI	18,8 % (15)
	2INTI+1IP	16,3 % (13)
	3INTI	12,5 % (10)
	3INTI+1IP/r+1IPI	1,3 % (1)
Durée de cARV, années	N	79
	Médiane (IQR)	4,1 (1,5 ; 7,9)

II.3.4.1. Réponse immunologique

La réponse immunologique à une cARV a été analysée chez les 74 patients qui avaient au moins une valeur de CD4 disponible à partir de l'initiation du traitement ; en médiane il y avait 12 (IQR : 5 ; 22) mesures de CD4 par patients sur un temps de suivi médian de 44 (17 ; 90) mois. Un modèle à deux pentes avait permis de modéliser l'évolution des CD4 (0-4 mois et après 4 mois) au cours de la cARV (Figure 20). D'après ce modèle, l'augmentation moyenne des CD4 était de 1,02 (IC95% : 0,86 – 1,17) $\sqrt{\text{CD4}}/\text{mois}$ entre 0 et 4 mois et de 0,05 (0,03 – 0,07) $\sqrt{\text{CD4}}/\text{mois}$ après 4 mois de traitement. En d'autres termes, le modèle prédit que les patients qui initiaient une cARV avec 200 CD4/mm³ atteignaient en moyenne 347 (324 – 370) CD4/mm³ après 12 mois de traitement et 370 (344 – 396) CD4/mm³ après 24 mois de traitement.

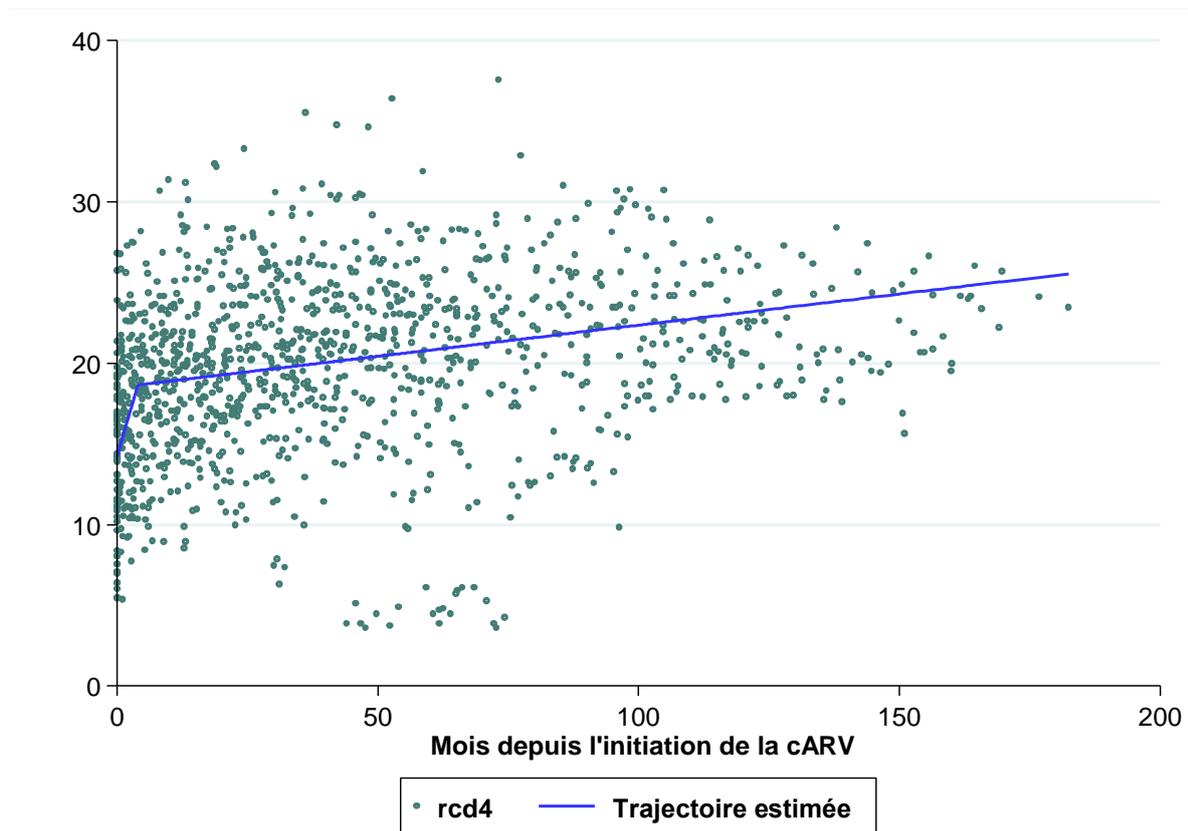


Figure 20: Estimation de l'évolution des VCD4 à partir d'un modèle linéaire à effet mixte (droite) et représentation des VCD4 observées pendant la cARV (cercle).

N=74 patients ayant au moins une valeur de CD4 à l'initiation ou pendant la cARV. L'évolution des CD4 a été modélisée en racine, avec deux pentes, 0-4 mois et après 4 mois de traitement.

Par la suite, afin d'étudier une éventuelle résistance naturelle des VIH-1/O *in vivo* aux INNTI démontrée *in vitro*, nous avons comparé la réponse immunologique des 14 patients qui ont reçu une première ligne de traitement comprenant des INNTI, avec celle des 37 patients qui ont reçu une première ligne de traitement comprenant des IP/r. La modélisation de l'évolution des CD4 est représentée dans la Figure 20.

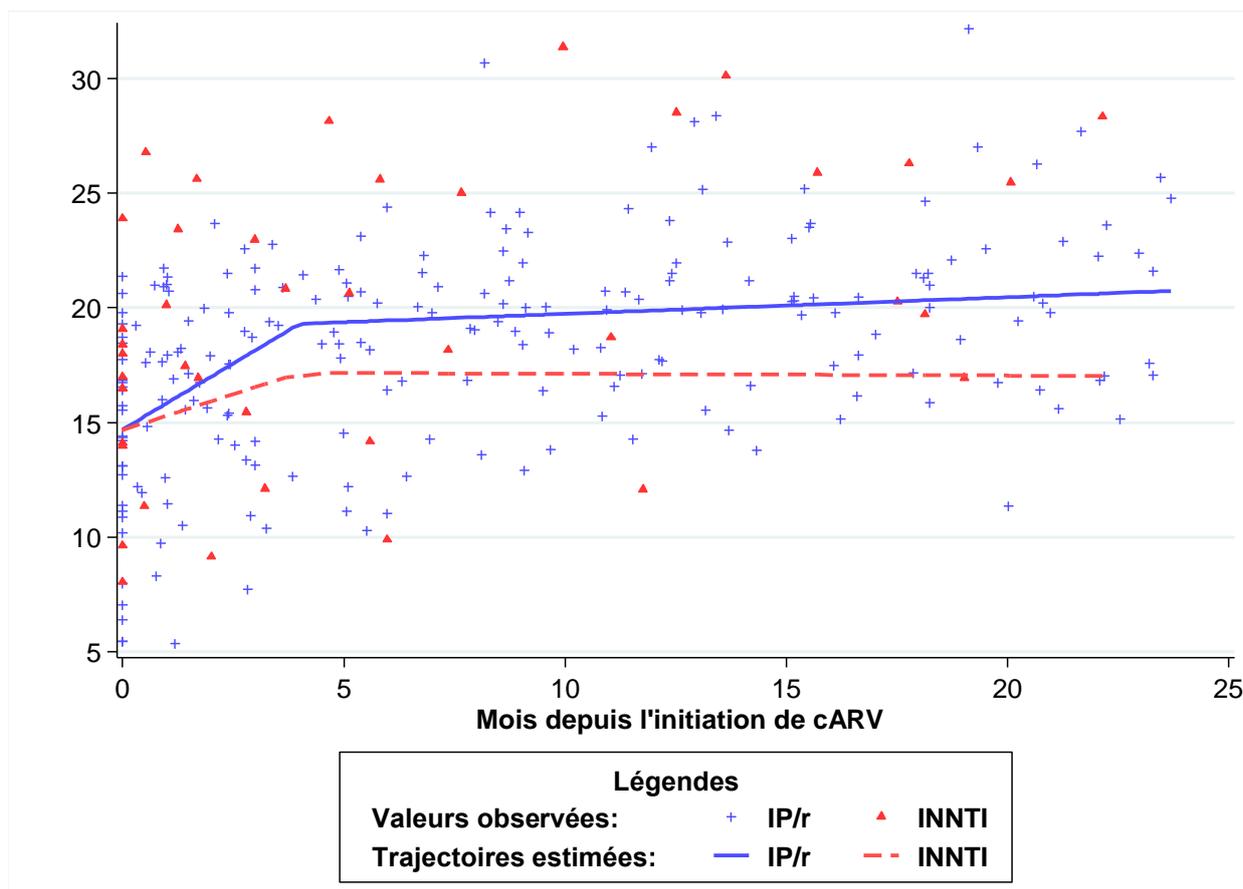


Figure 21: Estimation de l'évolution des CD4 pendant les deux premières années de la 1^{ère} ligne de traitement de cARV, d'après un modèle linéaire à effets mixtes à deux pentes.

N=37 dans le groupe des IP/r (ligne bleue et croix bleue) et N=14 dans le groupe de INNTI (ligne en pointillée rouge et triangle rouge). L'évolution des CD4 a été modélisée en racine carrée, avec une rupture de pente à 4 mois.

La première pente de croissance était plus faible pour les patients qui avaient initié un traitement avec des INNTI que pour les patients qui avaient initié un traitement avec des IP/r. Cette différence était à la limite de la significativité statistique ($p=0,09$). Après ces 4 premiers mois de traitement, la pente des CD4 du groupe IP/r continue d'augmenter significativement, alors qu'il n'y avait plus d'augmentation significative du nombre de CD4 dans le groupe INNTI ($p=0,6$) (Tableau 9). Ainsi, le modèle prédit qu'après 12 mois de traitement, un patient ayant initié un traitement avec 200 CD4/mm^3 atteindrait en moyenne $377 (343 - 414) \text{ CD4/mm}^3$ avec un traitement contenant un des IP/r versus $279 (214 - 354) \text{ CD4/mm}^3$ pour un traitement contenant un INNTI ($p=0,02$).

Tableau 9: Pentés de réponse immunologique à la cARV, estimées à partir d'un modèle mixte en fonction de la 1^{ère} ligne de traitement : INNTI vs IP/r.

	Traitement avec INNTI (N=14)	Traitement avec IP/r (N=37)	p **
Intercept, $\sqrt{CD4}$ (95% IC)	14,6 (12,0; 17,1)	14,6 (13,2; 16,2)	0,96
1^{ère} pente (0 – 4 mois), $\sqrt{CD4}/mois$ (95% IC)	0,69 (0,17 ; 1,20) p*=0,009	1,19 (0,95; 1,42) p <0,001	0,09
2nd pente 2 (>4 mois), $\sqrt{CD4}/mois$ (95% IC)	-0,02 (-0,10; 0,05) p*=0,56	0,07 (0,04; 0,10) p <0,001	0,03

* p value de la comparaison de la pente par rapport à zéro ; **p value de la comparaison des deux groupes ; IC: Intervalle de Confiance

II.3.4.2. Réponse virologique

La réponse virologique a été analysée chez les 49 patients qui avaient au moins une valeur de CVp disponible dans la première année de la cARV, en dehors d'une éventuelle valeur à l'initiation. Le seuil d'indélectabilité pris en compte était de 200 cp/mL, afin de pouvoir utiliser les données obtenues avec des techniques de CV plus anciennes. Quarante-cinq patients (91,8%) ont atteint une CVp <200 cp/mL en médiane 3,1(1,4 – 4,9) mois après l'initiation de la cARV. La probabilité cumulée (IC95 %) d'obtenir une CVp <200 cp/mL était 0,81 (0,69 – 0,91) après 6 mois de cARV, et 0,85 (0,74 – 0,94) après 12 mois de cARV (Figure 22).

Des analyses identiques ont été réalisées chez les 28 patients qui avaient été suivis depuis l'initiation par une technique avec un seuil à 40 cp/mL. Parmi eux, 89,3 % atteignaient une CVp <40 cp/mL, en médiane 3,8 (2,0 – 5,5) mois après l'initiation de la cARV. La probabilité cumulée d'avoir une CVp <40 cp/mL après 6 mois de cARV était 0,78 (0,65 – 0,94) et après 12 mois de cARV 0,96 (0,81 – 0,99).

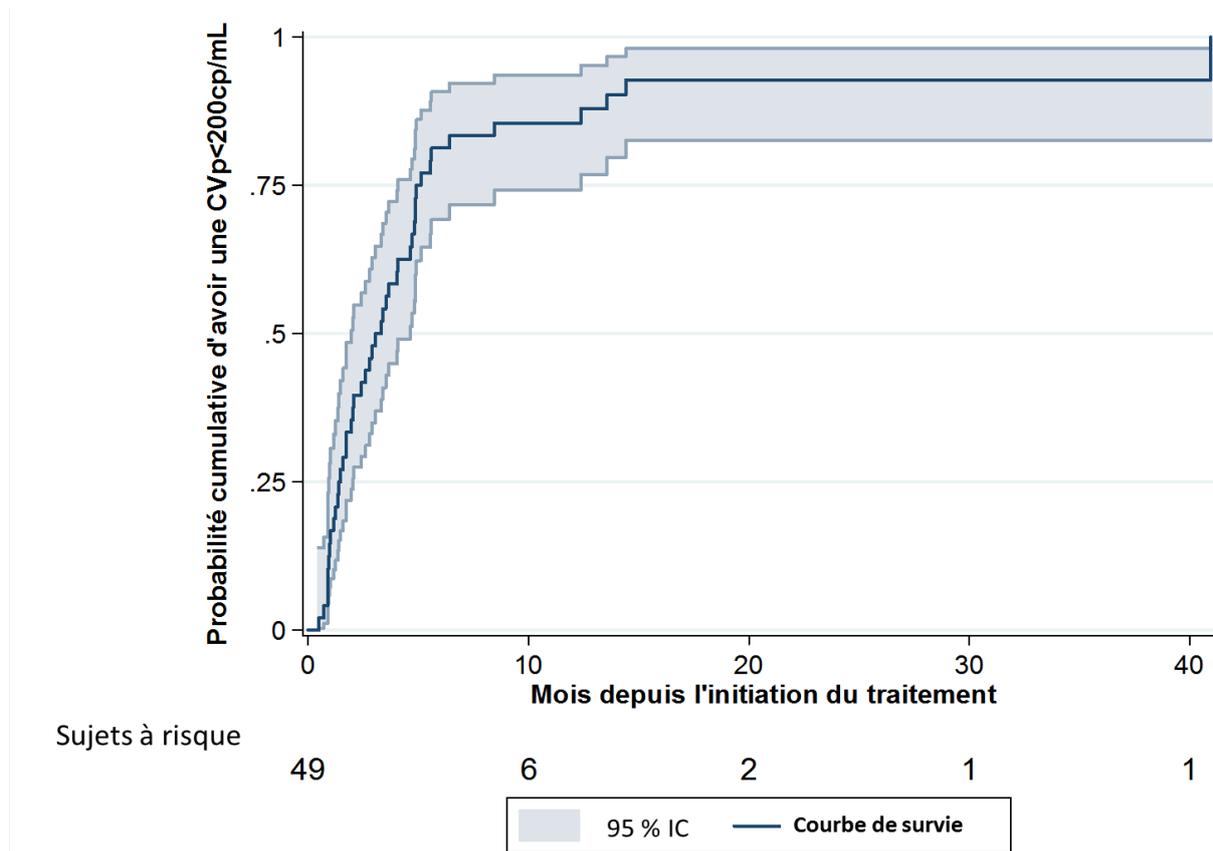


Figure 22: Courbe de Kaplan-Meier représentant le temps nécessaire pour atteindre une première CVp < 200 cp/mL depuis l'initiation de la cARV, (N=49).

Trop peu de données de CVp étaient disponibles pour pouvoir comparer la réponse virologique des patients ayant initié un traitement avec un INNTI à la réponse des patients ayant initié un traitement avec un IP/r.

II.3.5. Caractéristiques immuno-virologiques des patients suivis à partir de 2007

Entre 2007 et 2014, 85 des 101 patients (84 %) inclus dans l'étude étaient toujours suivis et étaient tous sous traitement. A la plus récente visite de suivi, les patients avaient en médiane 498 (381- 612) CD4/mm³. Parmi les 77 patients traités depuis plus de 6 mois, 87 % avait une CVp < 40 cp/mL. Cette valeur s'élevait à 90,5 % parmi les 21 patients qui avaient un traitement en cours incluant un INI.

Parmi ces 85 patients, deux groupes ont été étudiés : ceux qui avaient initié une cARV avant 2007 (N=57) et ceux qui avaient initié un traitement en 2007 ou après (N=28).

Parmi les 57 patients qui avaient initié une cARV avant 2007, 37% avaient initié avec 2INTI+1IP/r, 32% avec 2INTI+1IP, 18% avec 2INTI+1INNTI et 14% avec 3INTI. A l'initiation de la cARV, ils avaient en médiane 213 CD4/mm³ et à l'initiation 4,3 log₁₀cp/mL. La visite la plus

récente survenait en médiane 12,8 (10,3 – 16,7) ans après l'initiation du traitement. Pendant cette période, ils avaient reçu en médiane 8 (5 ; 12) différentes combinaison d'ARV. Les traitements les plus récents étaient majoritairement des combinaisons à base d'IP/r (40.3 %) ou d'INI (36.8 %). La plus récente mesure de CD4 était en médiane 498/mm³ et 85,2 % des patients avaient une CVp <40 cp/mL.

Vingt-huit patients avaient initié un traitement en 2007 ou après. Le troisième agent de la cARV était un IP/r pour 78,6% d'entre eux, un INNTI pour 17,9 % et un patient (3,6 %) avait reçu un IP (atazanavir) non associé au ritonavir. A l'initiation du traitement, ils avaient en médiane 256 CD4/mm³ et une CV de 4,1 log₁₀ cp/mL. Lors de leur visite la plus récente, 78,6 % recevaient des IP/r et 14,3 % des INI. Les CD4 les plus récents étaient en médiane de 506/mm³ et 91,3 % des 23 patients sous une cARV de plus de 6 mois avaient une CVp <40 cp/mL (Tableau 10).

Tableau 10: Caractéristiques des 85 patients suivis entre 2007 et 2014

	Initiation d'un traitement	avant 2007 N=57	en 2007 et après N=28
Sexe , %(n)	Femme	71,9 % (41)	60,7% (17)
Age à la dernière visite, années	Médiane (IQR)	47,9 (43.7; 54.8)	49,2 (39,3; 57,9)
Traitement en cours à la dernière visite, % (n)	2INTI+1IP/r	40,3 % (23)	78,6 % (22)
	2INTI+1II	14,3 % (8)	6,9 % (2)
	2INTI +1IP/r+1II	16,0 % (9)	0 (0)
	3INTI	7,1 % (4)	0 (0)
	2INTI + 1INNTI	7,1 % (4)	0 (0)
	2INTI + 1INNTI + 1IP/r+ II	3,6 % (2)	0 (0)
	1INTI+1INNTI+1IP/r	1,8 % (1)	0 (0)
	1INTI +1IP/r	1,8 % (1)	3,4 % (1)
	1INTI + 1IP/r+1II	1,8 % (1)	0 (0)
	2INTI + 1INNTI + 1IP/r	1,8 % (1)	0 (0)
	2INTI + 1PI	1,8 % (1)	3,4 % (1)
	3INTI +1IP/r	1,8 % (1)	0 (0)
	3INTI + 1INNTI + 1IP/r+1II	1,8 % (1)	0 (0)
	IP/r+1II	0 (0)	3,4 % (1)
2INTI + 1IP+1II	0 (0)	3,4 % (1)	

Caractéristiques immunologiques

CD4 à l'initiation de cART, /mm³	N	38	20
N=58	Médiane (IQR)	213 (119; 372)	256 (186; 340)
Valeur de CD4 la plus récente, /mm³	N	57	28
N=85	Médiane (IQR)	498 (381; 612)	506 (354; 620)
Délai entre l'initiation de cART et la dernière valeur de CD4, Années	N	57	28
N=85	Médiane (IQR)	11.8 (9.2; 15.2)	3.3 (0.98; 5.6)

Caractéristiques virologiques (Seuil de CV=40 cp/mL)

CVp à l'initiation, log₁₀ cp/mL	N	12	15
N=27	Médiane (IQR)	4,3 (3,7; 4,7)	4,1 (3,5; 4,8)
Valeur de CVp la plus récente pour les patients qui ont initié cART depuis plus de 6 mois, %(n)	N	54	23
N=77	≤40 cp/mL	85,2 % (46)	91,3 % (21)
Délai entre l'initiation de cART et la dernière valeur de CVp, années	N	54	23
N=77	Médian (IQR)	12,2 (10,2; 15.4)	4,0 (2,6; 5,8)

II.4. DISCUSSION

Le système de surveillance de la diversité du VIH en France a conduit à l'identification de nombreux cas de VIH-1/O en dehors de la zone d'endémie au Cameroun. Ce RES-O et le projet ORIVAO ont permis de suivre ce qui est actuellement la plus grande cohorte de patients infectés par le VIH-1/O, pour mieux connaître cette population et évaluer la réponse immuno-virologique des patients aux traitements ARV.

Parmi les 101 patients de l'étude ORIVAO, 80 % étaient originaires du Cameroun ou d'un autre pays d'Afrique Sub-saharienne. Les analyses épidémiologiques et phylogénétiques ont révélé que 47 % des patients français avaient des liens étroits avec le Cameroun, car ils avaient un partenaire camerounais ou avaient voyagé dans ce pays. Ces données permettent donc de constater que la plupart des cas de VIH-1/O sont importés, ce qui peut s'expliquer par l'existence de forts liens historiques entre la France et le Cameroun.

Jusqu'à présent, les seules données disponibles qui concernent l'évolution naturelle de l'infection par le VIH-1/O provenaient du suivi de 4 patients. Parmi eux, le couple de patients infectés par la souche « ANT70 » qui avait autour de 500 CD4/mm^3 au moment du diagnostic en 1987. Leur valeur de CD4 a diminué progressivement par la suite et en 1995, elle était inférieure à 200 CD4/mm^3 pour la femme et inférieure à 100 pour l'homme [93]. Chez un autre patient suivi pendant 19 mois en Espagne, les CD4 ont diminué de 290 à 144 [74]. D'un autre côté, Buckheit et *al.* a décrit un patient, dont les CD4 étaient restés supérieurs à 400, 12 ans après le diagnostic de VIH [77]. Grâce à ce travail, nous avons pu quantifier plus précisément la décroissance spontanée des CD4, ainsi que la progression clinique des patients avant l'initiation du traitement. Parmi les 101 patients, 89% étaient diagnostiqués au stade A ou B, avec une probabilité estimée d'atteindre le stade cinq ans après le diagnostic, de 16,6 % (IC95 % : 7,7 ; 33,7). Cette estimation est proche de celle de l'évolution naturelle des patients infectés par un VIH-1/M, pour qui la date de séroconversion était connue [18, 126]. Cependant, le faible nombre de SIDA et la méconnaissance de la date de séroconversion des patients VIH-1/O de l'étude rendent difficile une comparaison formelle avec les résultats des études concernant les patients VIH-1/M. Nous avons également pu estimer que la vitesse de décroissance des CD4 avant l'initiation du traitement était de $30,5 \text{ CD4/mm}^3/\text{an}$. Cette décroissance est inférieure à celle estimée pour les patients VIH-1/M (de -49 à -63 $\text{CD4/mm}^3/\text{an}$) [127] mais plus rapide que celle qui a été faite pour les VIH-2 (-11 $\text{CD4/mm}^3/\text{an}$), variant connu pour être moins pathogène que le VIH-1/M [128].

Nos résultats suggèrent donc que l'évolution de l'infection par un VIH-1/O pourrait être intermédiaire entre celle des VIH-1/M et celle des VIH-2. Ces résultats pourraient être liés au niveau de CVp au diagnostic, observé en médiane à $4 \log_{10}$ cp/mL dans notre population, intermédiaire entre les $2,6 \log_{10}$ cp/mL chez ceux infectés par le VIH-2 et les $4,4 \log_{10}$ cp/mL classiquement décrit chez les patients infectés par le VIH-1/M [128].

Ce travail a également permis d'évaluer la réponse immunologique et virologique à une cARV dans le cadre d'une prise en charge spécifique des pays du Nord. Des données avaient été rapportées précédemment mais principalement chez des patients recevant des combinaisons anciennes [71, 85, 104] ou recevant des molécules plus récentes mais dans le cadre de traitement de sauvetage [102, 104, 106]. Dans ce travail, nous avons montré que les patients qui initiaient un traitement avec 200 CD4/mm^3 avaient une augmentation importante, de $+ 147 \text{ CD4/mm}^3$ en moyenne après un an de traitement. La réponse virologique au seuil de 40 cp/mL était atteinte pour près de 90% des patients, en médiane 3,8 mois après l'initiation du traitement. Pour les patients suivis récemment entre 2007 et 2014, 50 % avaient plus de 500 CD4/mm^3 et 87 % avaient une CVp $<40 \text{ cp/mL}$ à leur dernière visite (atteignant même 90% pour les patients traités avec des INI). Dans la cohorte FHDH, les données des patients nés en dehors de France, dont 80 % sont originaire d'Afrique Sub-saharienne, indiquent que 47 % des patients ont plus de 500 CD4 et 84 % ont une CVp $<50 \text{ cp/mL}$ [129]. Ces données montrent que la prise en charge actuelle des patients VIH-1/O, selon les recommandations définies pour les VIH-1/M, apparaît très efficace pour les patients VIH-1/O.

Notre travail a également révélé une fréquence relativement élevée de patients qui ont reçu des INNTI, bien que cette classe thérapeutique soit déconseillée chez ces patients en raison de l'existence d'une résistance naturelle [99, 101]. Ce résultat était clairement dû à une méconnaissance du statut VIH-1/O du patient au moment de l'initiation du traitement antirétroviral, les INNTI étant une classe recommandée pour l'initiation d'une cARV, en l'absence de la connaissance du statut O à ce moment, les traitements initiés étaient les mêmes que pour n'importe quelle prise en charge. Une initiation de traitement avec des INNTI antérieure au diagnostic du type de l'infection a également été constatée chez les patients VIH-2 [128]. Cette méconnaissance du statut O a clairement eu un impact chez nos patients ; notre modèle a en effet montré que chez un patient ayant 200 CD4/mm^3 à l'initiation de la cARV, l'initiation d'un traitement comprenant des INNTI entraîne un gain de CD4 plus faible après un an de traitement que l'initiation d'un traitement, comprenant un IP/r. Ce plus faible gain de CD4 dans le groupe

INNTI est probablement lié à un échec virologique des patients mais le peu de données de CVp disponibles pour ces patients n'ont pas permis de le démontrer. Une évolution similaire est observée chez les VIH-2 initiant un traitement avec des INNTI avec une évolution plus lente des CD4 après deux mois de traitement [128]. Ces résultats confirment l'importance d'identifier les variants avant l'initiation d'un traitement ARV.

En conclusion, ce travail nous a permis d'obtenir des données uniques et représentatives de la population infectée par un VIH-1/O, de ses caractéristiques cliniques et de sa prise en charge thérapeutique en France. Mais, il ne permettait pas encore de déterminer les similitudes ou différences avec l'infection VIH-1/M. Pour cela, il était nécessaire de réaliser des études comparatives, entre des patients infectés par un VIH-1/O et ceux infectés par un VIH-1/M, ayant des caractéristiques cliniques et démographiques identiques ou proches. C'est l'objet de la seconde partie de notre travail.

PARTIE II : COMPARAISON DES REponses IMMUNO-VIROLOGIQUES AUX ARV ENTRE LES PATIENTS VIH-1/O ET VIH-1/M

I. COMPARAISON DES PATIENTS SUIVIS EN FRANCE

Mon implication dans ce projet

La cohorte ANRS CO09 COPANA est coordonnée par l'équipe du Pr Laurence Meyer. La possibilité d'accéder aux données de l'étude m'a permis de réaliser l'analyse permettant de comparer la réponse aux traitements entre les patients VIH-1/O d'ORIVAO et les patients VIH-1/M de COPANA.

Valorisation

Manuscrit en cours d'écriture

I.1. CONTEXTE

Depuis le début de la prise en charge thérapeutique des PVVIH, l'efficacité des différentes lignes de traitement a principalement été étudiée chez des patients VIH-1/M. Des recommandations ont émergé de ces essais cliniques et ont évolué au fur et à mesure de l'amélioration des connaissances [10, 31-34]. Faute d'effectifs qui permettraient de faire des études spécifiquement chez les patients infectés par un VIH-1/O, ceux-ci sont pris en charge de façon empirique suivant les recommandations établies pour les VIH-1/M.

Grâce à l'étude décrite précédemment ORIVAO, nous avons pu caractériser pour la première fois la réponse aux traitements ARV chez un grand nombre de patients VIH-1/O. Il a ainsi été montré que le gain moyen de CD4 après un an de traitement était d'environ 150 CD4/mm³ et que l'indéteçtabilité au seuil de 40 cp/mL était atteinte pour 90 % des patients VIH-1/O de l'étude, en médiane 3,8 mois après l'initiation du traitement. Ces données semblent donc proches de ce qui est observé dans les cohortes françaises de patients infectés par un VIH-1/M. Ces analyses ont également permis de confirmer *in vivo* que les patients qui initiaient un traitement incluant des INNTI présentaient une moins bonne restauration de leur CD4 que les patients qui initiaient un traitement avec des IP/r.

Cependant, pour valider que la prise en charge thérapeutique des patients VIH-1/O selon les recommandations établies pour les VIH- 1/M était adaptée et tenir compte d'éventuels facteurs de confusion, une comparaison spécifique de la réponse à une première ligne de traitement des patients VIH-1/O à celle des patients VIH-1/M était indispensable.

Pour cela, nous avons dû identifier une cohorte de patients présentant des caractéristiques proches de celles des patients d'ORIVAO. Il a donc été décidé d'utiliser les données de la cohorte COPANA (ANRS CO09). Celle-ci a été initiée en 2004, à une période où l'initiation d'un traitement ARV était envisagée en fonction du taux de CD4 et du niveau de CVp. L'objectif principal de cette cohorte était d'étudier le pronostic à court, moyen et long terme des patients infectés par le VIH-1/M, diagnostiqués VIH positifs dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude.

Notre étude a donc consisté à comparer la réponse à une cARV des patients VIH-1/O inclus dans l'observatoire ORIVAO à celle des patients VIH-1/M suivis dans la cohorte COPANA.

I.2. PATIENTS ET METHODES

I.2.1. La cohorte ANRS CO09 – COPANA

I.2.1.1. Schéma de l'étude et critères d'inclusion

La cohorte ANRS CO09-COPANA (Cohorte de Patients infectés par le VIH-1 non traités par ARV à l'inclusion) est une étude prospective, multicentrique qui a inclus des sujets âgés de 15 ans et plus, diagnostiqués VIH dans l'année précédant leur prise en charge et naïfs de traitement ARV à l'inclusion. Les patients devaient avoir signé le consentement éclairé de participation à l'étude avant la réalisation de tout examen et être affiliés ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale. Les patients en phase de primo-infection n'étaient pas inclus. Les inclusions ont eu lieu entre 2004 et 2008.

I.2.1.2. Modalités de suivi et données recueillies

Un bilan J0 était effectué avant l'initiation d'un traitement ARV qui comprenait :

- Un bilan biologique comportant des examens hématologiques, biochimiques, métaboliques à jeun et immuno-virologiques, comprenant notamment les marqueurs lymphocytaires et la quantification ARN-VIH plasmatique.
- Un interrogatoire sur les caractéristiques sociodémographiques, les date et mode de contamination VIH, les antécédents et facteurs de risque personnels, les antécédents familiaux, les antécédents de prises médicamenteuses et les éventuels traitement en cours, les antécédents gynéco-obstétricaux, l'activité physique, le comportement alimentaire, la consommation de tabac et d'alcool, un autoquestionnaire sur les conditions de vie, les antécédents d'infections par des virus d'hépatite (A, B, C...), les antécédents de vaccinations anti-hépatites A et B et l'activité sexuelle durant l'année écoulée.
- Un examen clinique complet.

Dans le cadre du suivi dans la cohorte, une consultation protocole était prévue tous les six mois. Cette consultation portait sur les évènements cliniques, biologiques et les prises de traitement survenus depuis la dernière consultation. Les bilans immuno-virologiques effectués lors de changement de traitement opérés entre deux consultations protocole étaient également recueillis.

1.2.2. Analyses statistiques

1.2.2.1. Sélection de la population d'étude

Les patients VIH-1/M de la cohorte COPANA ont été sélectionnés en fonction des particularités des patients de l'étude ORIVAO, afin d'avoir des patients proches en ce qui concerne le mode de contamination et les dates d'initiation de cARV. Pour cela, nous avons sélectionné les patients qui présentaient les caractéristiques suivantes : contamination par voie hétérosexuelle ou sanguine, patients naïfs d'ARV à l'initiation de la cARV, et initiation de la cARV avant le 30/04/2014, date correspondant au gel de base pour l'analyse d'ORIVAO. Par ailleurs, afin de comparer au mieux l'efficacité des lignes dans les deux groupes de VIH, les patients des 2 études COPANA et ORIVAO qui avaient initié une cARV avec un INNTI, n'ont pas été sélectionnés.

1.2.2.2. Comparaison de la réponse Immuno-virologique à cARV

La réponse à cARV a été comparée en prenant en compte les données de CD4 et de CVp des patients VIH-1/O et des patients VIH-1/M à partir de l'initiation de la cARV. Les valeurs de CD4 et de CVp entre 6 mois avant et 7 jours après l'initiation du traitement ont été considérées comme les valeurs à l'initiation. Comme précédemment, la cARV a été définie comme un traitement comprenant au moins trois ARV, sans interruption de plus de 1 mois, et sans changement vers pour une mono ou une bithérapie. Les changements de classes n'ont pas été considérés comme une interruption de cARV.

Les caractéristiques des patients des 2 groupes à l'initiation ont été décrites avec des variables catégorielles exprimées sous formes de fréquences et de pourcentages et comparées en utilisant un test du chi² ou des variables continues exprimées sous forme de médiane (IQR) et comparées avec un test de Wilcoxon. Lorsque cela a été nécessaire, les variables continues ont été catégorisées en fonction de la médiane des valeurs observées ou de seuils couramment utilisés dans la littérature. L'année de diagnostic du VIH a été décrite suivant 3 périodes, comme définies dans l'étude ORIVAO : entre 1996 et 2000, entre 2000 et 2006 et entre 2007 et 2014.

La réponse immuno-virologique à la cARV a tout d'abord été comparée entre les VIH-1/O et les VIH-1/M dans la population globale. Les patients VIH-1/O étant principalement d'origine africaine, nous avons ensuite étudié de la réponse immuno-virologique uniquement chez les patients d'origine africaine. Enfin, afin de comparer la réponse à une prise en charge similaire dans les 2 groupes, nous avons sélectionné dans les 2 cohortes uniquement les patients ayant

initié un traitement avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004. En effet, cette combinaison était la plus représentée dans les deux groupes car la plus recommandée et les patients de COPANA ont été inclus seulement à partir de 2004.

La réponse immunologique à la cARV a été étudiée par modélisation de la cinétique des CD4 (sous forme de vCD4) pendant les 60 premiers mois de traitement (3^{ème} IQR de la dernière valeur de CD4). Des modèles à effets mixtes à deux pentes ont été utilisés comportant des effets aléatoires sur l'intercept et sur les 2 pentes. La pente moyenne de remontée des CD4 a tout d'abord été estimée par une analyse univariée puis en ajustant sur les facteurs connus pour influencer sur la réponse au traitement : l'âge (≤ 38 ans et > 38 ans qui est l'âge médian des patients VIH-1/O et VIH-1/M participant à l'analyse), le sexe et le stade clinique CDC à l'initiation (A/B versus C). La CVp à l'initiation de cARV n'étant pas disponible pour tous les patients (principalement pour ceux infectés par le groupe O), nous n'avons pas pu réaliser d'ajustement sur la CVp à l'initiation.

Comme dans l'étude ORIVAO, les patients ayant au moins une valeur de CVp dans l'année qui a suivi l'initiation du traitement, en dehors d'une éventuelle valeur à l'initiation, ont été sélectionnés pour l'analyse virologique. Celle-ci comprenait deux parties :

- L'estimation de la probabilité d'atteindre une CVp <200 cp/mL, ce seuil a été choisi pour prendre en compte le seuil limite de quantification d'anciennes techniques de quantification
- L'estimation de la probabilité du maintien du succès virologique. Dans cette partie, l'échec était défini chez les patients initialement répondeurs, comme la survenue de deux CVp consécutives supérieures à 200cp/mL ou d'une CVp >1000 cp/mL.

Les probabilités de survenue d'une CVp <200 cp/mL et d'échec virologique ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées entre les deux groupes par un test du log rank.

I.3. RESULTATS

I.3.1. Sélection des patients VIH-1/M pour la comparaison

Entre 2004 et 2008, 800 patients ont été inclus dans la cohorte COPANA. Nous avons sélectionné des patients VIH-1/M de COPANA les plus proches possible des patients VIH-1/O d'ORIVAO concernant les facteurs les plus importants de la réponse au traitement. Ainsi, les patients de COPANA ayant les caractéristiques suivantes n'ont pas été conservés dans l'analyse :

- homo/bisexuel/transexuel dont le mode de contamination était sexuel (N=242)
- non traités avant d'être perdu de vue ou ayant initié un traitement après le 30/04/2014 (N=126)
- ayant initié un traitement ARV avec une mono-thérapie ou une bi-thérapie (N=5)
- ayant initié leur traitement après le 30/04/2014 (N=28)

De plus, 434 (54 %) patients répondaient aux critères d'inclusion et avaient initié un traitement par une cARV, 2 d'entre eux n'avaient pas de données de CD4 ou de CV disponibles durant la cARV et 119 patients avaient initié cARV avec une combinaison de traitement comprenant des INNTI et n'ont donc pas été considérés dans l'analyse. Les mêmes critères ont été appliqués aux 101 patients de l'observatoire ORIVAO conduisant à la comparaison de 65 patients VIH-1/O à 279 patients VIH-1/M (Figure 23).

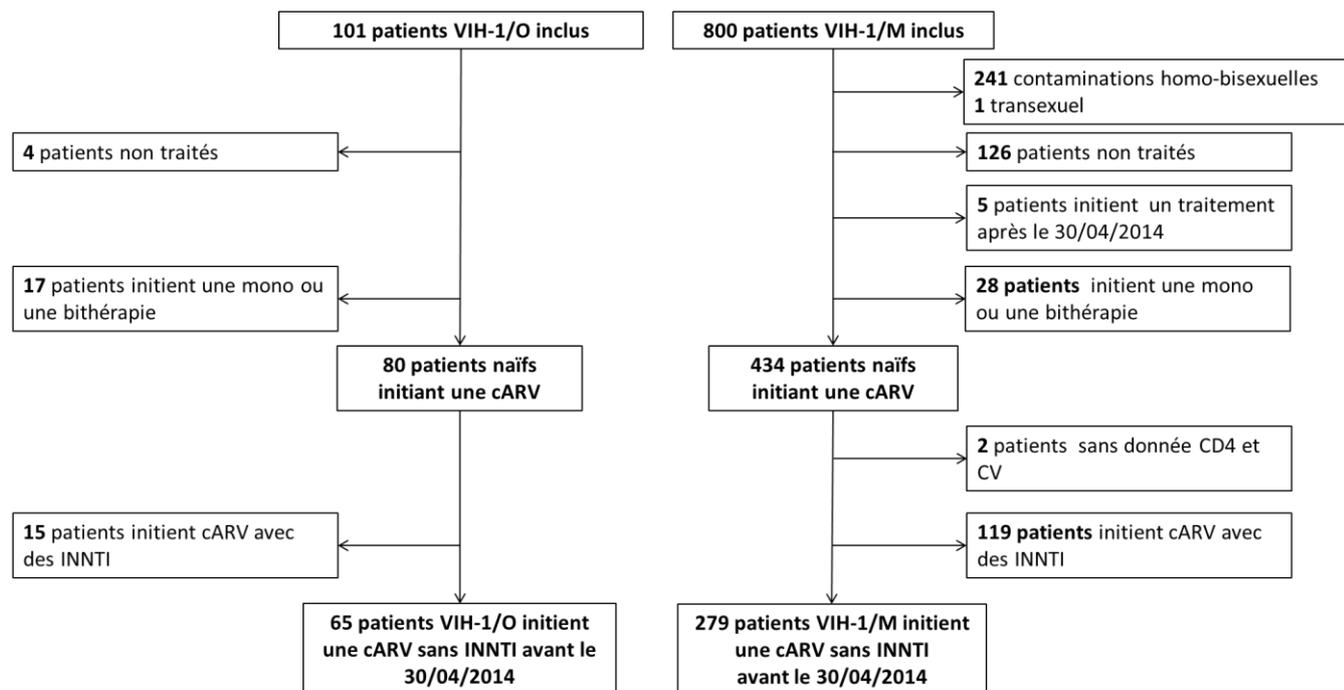


Figure 23: Diagramme représentant la sélection des patients VIH-1/O et VIH-1/M

1.3.2. Comparaison des patients VIH-1/O et VIH-1/M à l'initiation de la cARV

Les caractéristiques des patients à l'initiation du traitement sont présentées dans le Tableau 11. L'âge médian n'était pas différent entre les patients VIH-1/O (39 ans (IQR : 33 ; 50)) et les patients VIH-1/M, (38 ans (31 ; 46)), $p=0,28$. La proportion de femmes était significativement plus importante chez les patients VIH-1/O (61,5%), que chez les VIH-1/M 45,9% ($p=0,02$). L'inclusion dans ORIVAO était indépendante de la date de diagnostic des patients. En revanche, les patients inclus dans COPANA devaient avoir été diagnostiqués VIH dans l'année précédente. En conséquence, en médiane, l'année du diagnostic VIH des patients VIH-1/O (2002) était plus ancienne que celle des patients VIH-1/M (2005, $p<0,001$) (Tableau 11).

Tableau 11: Comparaison des caractéristiques des patients à l'initiation du traitement ARV en fonction du groupe, VIH-1/O versus VIH-1/M

		VIH-1/O N=65	VIH-1/M N= 279	p*
Age, années	Médiane (IQR)	39 (33 ; 50)	38 (31 ; 46)	0,28 ^a
Sexe, %(n)	Femme	61,5 % (40)	45,9 % (128)	0,02 ^b
Diagnostic VIH, années	Médiane (IQR)	2002 (1998 ; 2006)	2005(2004 ; 2006)	<0,001 ^a
Période de diagnostic, % (n)	[1996 - 1999]	27,7 % (18)	0 0	<0,001 ^b
	[2000 - 2006]	52,3 % (34)	78,5 % (219)	
	[2007 - 2014]	20,0 % (13)	21,5 % (60)	
Délai diagnostic et initiation de la cARV, mois	Médiane (IQR)	6,3 (1,78 ; 59,2)	11,5 (2,2 ; 29,11)	0,80 ^b
Pays de naissance, %(n)	France /Autre	24,6 % (16)	51,6 % (144)	<0,001 ^b
	Afrique Sub-saharienne	75,4 % (49)	48,4 % (135)	
Facteurs de transmission, %(n)	Hétérosexuel	84,6 % (55)	81,0 % (221)	<0,001 ^b
	Sanguin	10,8 % (7)	1,8 % (5)	
	Inconnu	4,6 % (3)	17,2 % (47)	
Stade clinique CDC, % (n)	Stade C	16,9 % (11)	13,6 % (38)	0,49 ^b
Année d'initiation du traitement	Médiane (IQR)	2004 (2002 ; 2008)	2007 (2006 ; 2008)	<0.001 ^a
Année d'initiation du traitement, % (n)	[1996–1999]	13,9 % (9)	0 0	<0,001 ^b
	[2000–2006]	50,8 % (33)	44,1 % (123)	
	[2007–2014]	35,4 % (23)	55,9 % (156)	
cARV à l'initiation, %(n)	2INTI+1IP/r	63,1 % (41)	90,7 % (253)	
	2INTI+1IP	20,0 % (13)	1,4 % (4)	
	3INTI	15,4 % (10)	2,5 % (7)	
	2INTI+1II	0 0	3,4 % (10)	
	2INTI+1IP/r+1IF	0 0	0,7 % (2)	
	3INTI+1IP/r ±1IP	1,5 % (1)	0,7 % (2)	
	4INTI ±1IP	0 0	0,7 % (2)	
Durée de cARV, années	N	64	279	0,008 ^a
	Médiane (IQR)	4,3 (1,7 ; 7,5)	6,8 (4,3 ; 8,2)	
CD4 à l'initiation, /mm3	N	44	272	0,02 ^a
	Médiane (IQR)	179,5 (107 ; 266)	248 (151 ; 339)	
CVp à l'initiation, log₁₀ cp/mL	N	25	268	0,009 ^a
	Médiane (IQR)	4,1 (3,6 ; 4,8)	4,7 (4,0 ; 5,3)	

^a test de Wilcoxon ^b test de chi²

La proportion de patients originaires d’Afrique Sub-saharienne était plus importante chez les VIH-1/O (75,4 %), que chez les VIH-1/M (48,4 %) ($p<0,001$).

Tableau 12 : Pays d'origine des patients africains

	VIH-1/O N=45	VIH-1/M N=135
Cameroun	88,9 % (40)	33,3 % (45)
Congo Brazzaville	4,4 % (2)	12,6 % (17)
Gabon	2,2 % (1)	0,7 % (1)
Guinée	2,2 % (1)	3,7 % (5)
Liberia	2,2 % (1)	0 (0)
Cote d’Ivoire	0 (0)	27,4 % (37)
Mali	0 (0)	7,4 % (10)
Togo	0 (0)	3,7 % (5)
Burkina-Faso	0 (0)	1,5 % (2)
Centre Afrique	0 (0)	1,5 % (2)
Congo Kinshasa	0 (0)	1,5 % (2)
Tchad	0 (0)	1,5 % (2)
Benin	0 (0)	0,7 % (1)
Burundi	0 (0)	0,7 % (1)
Ghana	0 (0)	0,7 % (1)
Kenya	0 (0)	0,7 % (1)
Mauritanie	0 (0)	0,7 % (1)
Niger	0 (0)	0,7 % (1)
Rwanda	0 (0)	0,7 % (1)

Parmi les patients d’origine africaine, les patients camerounais représentaient 88,9 % des patients VIH-1/O et 33,3 % des patients VIH-1/M. Les autres patients africains étaient originaires de Côte d’Ivoire (27,4 %), du Congo Brazzaville (12,6 %), du Mali (7,4 %) ou encore du Togo (3,7 %) (Tableau 12).

La proportion de patients ayant initié un traitement au stade SIDA n’était pas significativement différente dans les deux groupes et représentait 16,9 % et 13,6 % des patients VIH-1/O et VIH-1/M, respectivement. Les premiers patients VIH-1/O inclus dans ORIVAO ont été pris en charge avant 2000 et 64,7% des patients avaient initié un traitement cARV avant 2007. Les inclusions de COPANA ayant démarré en 2004, la majorité des patients (55,9 %) ont initié un traitement à partir de 2007. Chez les patients VIH-1/O comme chez les patients VIH-1/M, la cARV à l’initiation était principalement composée de 2INTI+1IP/r.

En ce qui concerne les caractéristiques immuno-virologiques à l’initiation, la médiane des CD4 des patients VIH-1/O (179,5 (107 ; 266)/mm³) était significativement plus basse que celle des patients VIH-1/M (248 (151 ; 339)/mm³, $p=0,02$). La CVp était disponible pour 38,5 % et 96 % des patients VIH-1/O et VIH-1/M, respectivement et la médiane était significativement plus faible

chez les patients VIH-1/O (4,1 (3,6 ; 4,8) log₁₀ cp/mL) que chez les patients VIH-1/M (4,7 (4,0 ; 5,3) log₁₀ cp/mL) (Tableau 11).

1.3.3. Comparaison des réponses immunologique et virologique

1.3.3.1. Réponse immunologique

Dans la population globale

La réponse immunologique aux traitements a d'abord été étudiée chez les 60 patients VIH-1/O et les 279 patients VIH-1/M qui avaient au moins une valeur de CD4 durant la cARV (Tableau 13).

Tableau 13: Caractéristiques des patients en fonction du groupe de VIH

		VIH-1/O N=60	VIH-1/M N=279	<i>p</i>
Sexe, %(n)	Femme	61,7 % (37)	45,9 % (128)	0,03
Age, en années	Médiane (IQR)	42 (33,5 ; 51,5)	37,9 (31,3 ; 46,5)	0,15
Année d'initiation du traitement,	Médiane (IQR)	2004 (2002 ; 2009)	2007 (2004 ; 2013)	<0,001
CD4 à l'initiation, /mm³	Médiane (IQR)	179,5 (107 ; 266)	248 (151 ; 339)	0,002
Durée de la prise en charge, en années	Médiane (IQR)	4,4 (2,1 ; 8,2)	6,8 (4,3 ; 8,2)	0,04
Nombre de mesures CD4	Médiane (IQR)	12,5 (7,5 ; 20)	19 (12 ; 27)	0,005
Durée entre initiation et dernière valeur de CD4, en mois	Médiane (IQR)	52,0 (21,7 ; 90,7)	76,2 (38,4 ; 102,5)	0,03

La modélisation de la remontée des CD4 durant cARV est représentée dans la Figure 24. Elle a été réalisée avec des modèles à effets mixtes à deux pentes avec une rupture de pente à 4 mois.

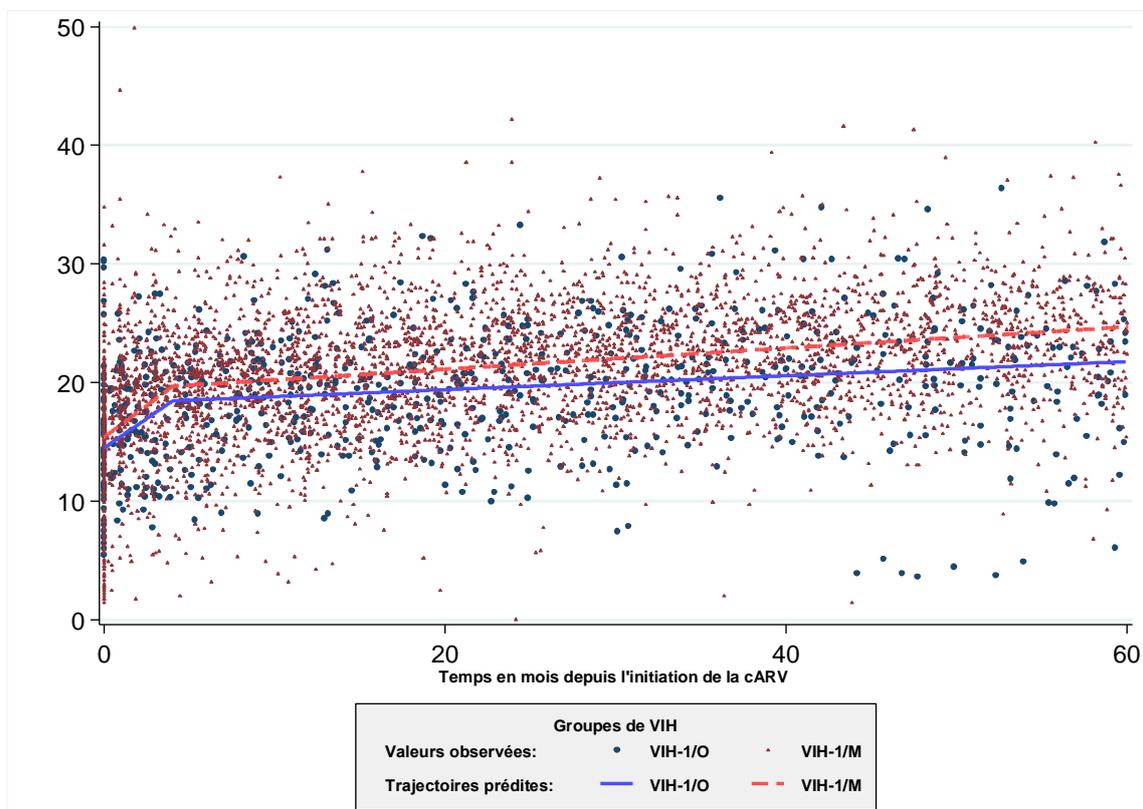


Figure 24 : Evolution des CD4 pendant la cARV chez les patients VIH-1/O et VIH-1/M depuis l'initiation

Les valeurs de CD4 à l'intercept estimées par le modèle étaient en moyenne 210,3 CD4/mm³ pour les patients VIH-1/O et 246,5 CD4/mm³ pour les patients VIH-1/M, ($p=0,12$). La pente de remontée des CD4 ne différait pas significativement chez les patients VIH-1/O (0,99 $\sqrt{\text{CD4}}/\text{mois}$) et chez les patients VIH-1/M (0,97 $\sqrt{\text{CD4}}/\text{mois}$) durant les 4 premiers mois de cARV, ($p=0,87$). En revanche, à partir de 4 mois de traitement, la pente de remontée des CD4 des patients VIH-1/O était significativement plus faible que celle des patients VIH-1/M, ($p=0,04$) (Tableau 14).

L'analyse multivariée, avec comme variables d'ajustement le sexe, l'âge (≤ 38 ans/ > 38 ans) et le stade CDC clinique à l'initiation du traitement (A/B versus C), a également montré qu'il n'y avait pas de différence de remontée des CD4 entre 0 et 4 mois selon le groupe de VIH. En revanche, la remontée des CD4 était toujours plus faible chez les patients VIH-1/O que chez les patients VIH-1/M après 4 mois de traitement, bien qu'à la limite de la significativité statistique ($p=0,07$).

Tableau 14: Réponse immunologique à la cARV en fonction du groupe de variants

Paramètres estimés (IC 95%)	Groupe de VIH	Estimation	p	Ajustés ^a	p
Intercept vCD4	O	14,5 (13,1 ; 15,9)	0,12	14,0 (12,3 ; 15,7)	0,06
	M	15,7 (15,1 ; 16,4)		15,4 (14,4 ; 16,5)	
Pente 1 (0-4 mois) vCD4/mois	O	0,99 (0,76 ; 1,22)	0,87	1,16 (0,88 ; 1,44)	0,61
	M	0,97 (0,88 ; 1,06)		1,24 (0,94 ; 1,26)	
Pente 2 (après 4 mois) vCD4/mois	O	0,06 (0,03 ; 0,09)	0,04	0,06 (0,03 ; 0,10)	0,07
	M	0,09 (0,08 ; 0,10)		0,09 (0,07 ; 0,11)	

^a Modèle ajusté sur le sexe, âge (≤ 38 ans versus >38), stade CDC clinique à l'initiation du traitement (A ou B versus C)

A titre d'exemple, le modèle ajusté prédisait qu'un patient VIH-1/O de sexe masculin, de moins de 38 ans au stade clinique A ou B à l'initiation qui initiait un traitement avec 250 CD4/mm³, atteindrait en moyenne (IC95 %) un taux de CD4 de 448 (400 ; 498) et 479 (424 ; 537) 12 et 24 mois après l'initiation du traitement. Un patient VIH-1/M présentant les mêmes caractéristiques, atteindrait en moyenne 461 CD4/mm³ (432 ; 491) et 507 CD4/mm³ (473 ; 542) après 12 et 24 mois de traitement, respectivement. Les valeurs moyenne de CD4 prédites n'étaient pas significativement différentes entre les groupes, à 12 mois de traitement (p=0,55) ou à 24 mois de cARV (p=0,26).

Chez les patients d'origine africaine

Les patients d'origine africaine représentaient 75,1% (49) des patients VIH-1/O et 48,4% (135) des patients VIH-1/M (p<0,001) leurs caractéristiques sont décrites dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Caractéristiques des patients d'origine Africaine à l'initiation du traitement en fonction du groupe de VIH

		VIH-1/O N=45	VIH-1/M N=135	p
Sexe, %(n)	Femme	71,1 % (32)	63,0 % (85)	0,32
Age, en années	Médiane (IQR)	38,0 (32,0 ; 50,0)	35,2 (30,1 ; 42,2)	0,17
Année d'initiation du traitement	Médiane (IQR)	2003 (2001 ; 2007)	2007 (2005 ; 2008)	<0,001
CD4 à l'initiation, /mm³	Médiane (IQR)	167 (107 ; 256,5)	243 (150 ; 332)	0,02
Nombre de mesures de CD4	Médiane (IQR)	12 (9 ; 15)	15 (10 ; 19)	0,02
Durée de la prise en charge, en années	Médiane (IQR)	4,6 (2,6 ; 8,9)	7,2 (4,7 ; 8,4)	0,15

La modélisation de la cinétique des CD4 estimait que à l'intercept, la moyenne des CD4 des patients VIH-1/O étaient plus faible que celle des patients VIH-1/M. Il n'y avait pas de différence de remontée des CD4 dans les deux groupes, que ce soit avec le modèle univarié ou en ajustant sur le sexe, l'âge et le stade CDC à l'initiation du traitement (Tableau 16).

Tableau 16: Réponse immunologique à cARV en fonction du groupe chez patients d'origine Africaine.

Paramètres estimés (IC 95%)	Groupes de VIH	Estimation	p	Ajustés ^a	p
Intercept vCD4	O	14,1 (12,5 ; 15,6)	0,07	12,7 (10,6 ; 14,9)	0,05
	M	15,7 (14,8 ; 16,3)		14,6 (13,0 ; 16,1)	
Pente 1 (0-4 mois) vCD4/mois	O	0,90 (0,65 ; 1,16)	0,63	1,01 (0,04 ; 0,12)	0,55
	M	0,83 (0,70 ; 0,97)		0,92 (0,68 ; 1,16)	
Pente 2 (après 4 mois) vCD4/mois	O	0,06 (0,03 ; 0,09)	0,14	0,08 (0,04 ; 0,12)	0,28
	M	0,08 (0,07 ; 0,10)		0,09 (0,07 ; 0,12)	

^a Modèle ajusté sur sexe, âge (≤ 38 ans versus >38), stade CDC clinique à l'initiation du traitement (A ou B versus C)

A titre d'exemple, chez ces patients d'origine africaine, le modèle ajusté prédisait qu'un patient VIH-1/O de sexe masculin, de moins de 38 ans, au stade clinique A ou B, qui initiait un traitement ARV avec 250 CD4/mm³, atteindrait en moyenne un taux de CD4 de 418 CD4/mm³ (361 ; 481) et 457 CD4/mm³ (389 ; 530) 12 mois et 24 mois après l'initiation du traitement, alors qu'un patient VIH-1/M qui présentait les mêmes caractéristiques, atteindrait en moyenne 410

CD4/mm³ (371 ; 452) et 457 CD4/mm³ (409 ; 508), cette différence n'étant pas significative à 12 mois (p=0,95) ni à 24 mois (p=0,72).

Chez les patients initiant un traitement avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004

Le dernier groupe a permis d'étudier des patients ayant bénéficié d'une prise en charge similaire, car ayant initié un traitement à partir de 2004, correspondant à l'année de démarrage de la cohorte COPANA seuls. Les patients ayant initié un traitement comportant 2INTI+1IP/r ont été sélectionnés. La remontée des CD4 a ainsi été comparée chez 31 patients VIH-1/O et 253 patients VIH-1/M (Tableau 17).

Tableau 17 : Caractéristiques des patients qui initient la cARV avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004, en fonction du groupe

		VIH-1/O N=31	VIH-1/M N=253	p
Sexe, %(n)	Femme	61,3 % (19)	44,7 % (113)	0,08
Age, années	Médiane (IQR)	46 (35 ; 54)	37,9 (31,4 ; 46,6)	0,04
Années d'initiation du traitement	Médiane (IQR)	2008 (2005 ; 2010)	2007 (2006 ; 2008)	0,02
CD4 à l'initiation, /mm³	Médiane (IQR)	206 (130 ; 315)	247 (152 ; 329)	0,48
Nombre de mesures de CD4	Médiane (IQR)	10 (5 ; 13)	11 (6 ; 17)	0,16
Durée de la prise en charge, en années	Médiane (IQR)	4,1 (2,4 ; 6,4)	6,9 (4,7 ; 8,2)	<0,001

Dans les deux groupes, l'IP/r était principalement le LPV/r, initié en médiane en 2006 (2004 ; 2007) pour 38,7 % des patients VIH-1/O et en 2007 (2006 ; 2007) pour 52,2 % des VIH-1/M. Les autres IP/r étaient l'ATV/r, le DRV/r le FPV/r et le SQV/r (Tableau 18).

Tableau 18: Description des IP reçus à l'initiation du traitement

Traitements	VIH-1/O N=31			VIH-1/M N=253		
	%	(n)	Année d'initiation Médiane (IQR)	%	(n)	Année d'initiation Médiane (IQR)
LPV/r	38,7 %	(12)	2006 (2004 ; 2007)	52,2 %	(132)	2007 (2006 ; 2007)
ATZ/r	29,0 %	(9)	2009 (2008 ; 2011)	24,5 %	(62)	2007 (2006 ; 2009)
2INTI+ DRV/r	22,6 %	(7)	2011 (2010 ; 2013)	7,5 %	(19)	2010 (2010 ; 2011)
FPV/r	6,5 %	(2)	2006 et 2010	11,1 %	(28)	2005 (2004 ; 2006)
SQV/r	3,2 %	(1)	2007	4,7 %	(12)	2007 (2006 ; 2007)

Chez ces patients, le nombre de CD4 à l'intercept ne différait pas significativement entre les deux groupes ($p=0,8$) et aucune différence significative n'était retrouvée entre les pentes de remontée des CD4, que ce soit sur la première pente entre 0 et 4 mois ($p=0,68$) ou après 4 mois ($p=0,78$). En ajustant sur le sexe, l'âge et le stade CDC, l'analyse multivariée n'a pas modifié ces résultats (Tableau 19).

Tableau 19: Réponse immunologique à cARV en fonction du groupe chez 31 patients VIH-1/O et 253 patients VIH-1/M qui initient un traitement avec 2INTI+1IP/r.

Paramètres estimés (IC 95%)	Groupe de VIH	Estimations	p	Ajustés ^a	p
Intercept VCD4	O	15,1 (13,1 ; 17,1)	0,80	14,6 (12,4 ; 16,8)	0,72
	M	15,4 (14,7 ; 16,1)		15,0 (13,9 ; 16,1)	
Pente 1 (0-4 mois) VCD4/mois	O	1,2 (0,8 ; 1,5)	0,68	1,4 (1,0 ; 1,8)	0,41
	M	1,1 (1,0 ; 1,2)		1,3 (1,1 ; 1,4)	
Pente 2 (après 4 mois) VCD4/mois	O	0,08 (0,04 ; 0,13)	0,78	0,09 (0,04 ; 0,14)	0,85
	M	0,09 (0,08 ; 0,10)		0,09 (0,07 ; 0,12)	

^a Modèle ajusté sur sexe, âge (≤ 38 ans versus >38), stade CDC clinique à l'initiation du traitement (A ou B versus C)

A titre d'exemple, chez ces patients, le modèle ajusté prédisait qu'un patient VIH-1/O de sexe masculin, de moins de 38 ans, au stade clinique A ou B qui initiait un traitement avec 250 CD4/mm³ atteindrait en moyenne 488 (425 ; 556) CD4/mm³ et 536 (461 ; 617) CD4/mm³ après 12 et 24 mois de traitement, versus 466 (435 ; 497) CD4/mm³ et 515 (478 ; 553) CD4/mm³ après 12 et 24 mois de traitement pour un patient VIH-1/M avec les mêmes caractéristiques. Les différences entre les valeurs de CD4 prédites n'étaient pas significatives, que ce soit après 12 mois ($p=0,45$) ou 24 mois ($p=0,55$) de cARV.

I.3.3.2. Réponse virologique

I.3.3.2.1. Délai pour atteindre une CV<200 cp/mL

Dans la population globale

La réponse virologique a tout d'abord été comparée entre les 41 patients VIH-1/O et les 269 patients VIH-1/M, pour lesquels au moins une valeur de CVp était disponible la première année de cARV, en dehors d'une éventuelle valeur à l'initiation.

La CVp à l'initiation, disponible pour 20 patients VIH-1/O, était de 4,0 (IQR : 3,6 ; 4,6) \log_{10} cp/mL en médiane, ce qui était significativement différent de la CVp à l'initiation des 262 patients VIH-1/M, en médiane 4,7 (4,0 ; 5,3) \log_{10} cp/ml, $p=0,003$. La valeur médiane des CD4 à l'initiation était plus faible chez les patients VIH-1/O (195,5 (107 ; 250)) que chez les patients VIH-1/M (248 (150 ; 340)), $p=0,04$.

Une CVp<200 cp/mL a été atteinte chez 35 (85,4 %) patients VIH-1/O et 257 (98,1 %) patients VIH-1/M, en médiane 3,5 (IC95% : 2,6 ; 4,8) mois et 4,5 (4,1 ; 5,4) mois après l'initiation du traitement, respectivement. La probabilité cumulée (IC95 %) d'avoir une CV<200 cp/mL à 6 mois et 12 mois après l'initiation du traitement était de 0,72 (0,57 ; 0,85) et 0,83 (0,70 ; 0,93) pour les VIH-1/O et de 0,65 (0,59 ; 0,70) et 0,85 (0,81 ; 0,89) pour les VIH-1/M (log-rank test : $p=0,57$) (Figure 25).

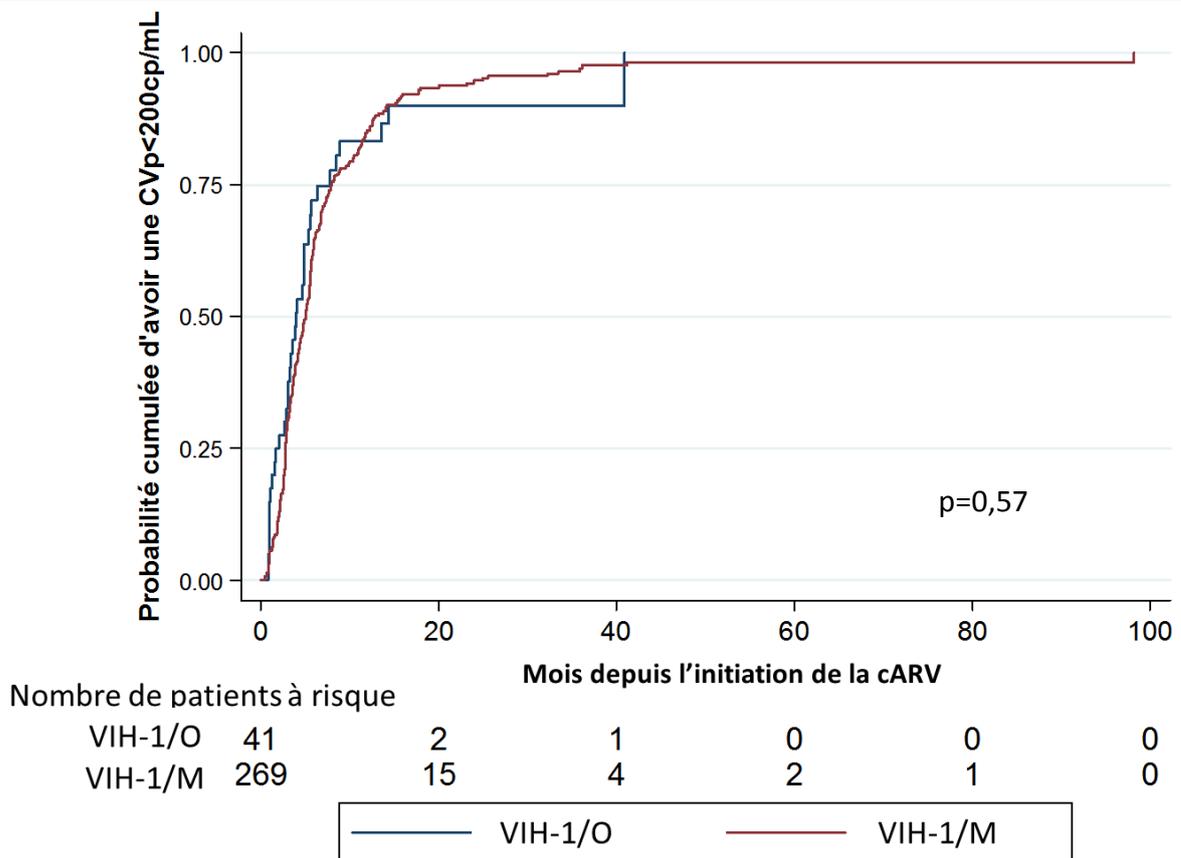


Figure 25 : Courbe de la probabilité cumulée d'avoir une CVp<200 cp/mL, dans la population globale estimée par la méthode de Kaplan-Meier, en fonction du groupe de VIH

Dans la population d'origine africaine

L'étude de la réponse virologique aux traitements a ensuite été restreinte aux 30 patients VIH-1/O et aux 128 patients VIH-1/M d'origine africaine.

Dans cette population, la médiane de CVp à l'initiation, disponible pour 13 patients VIH-1/O était toujours de 4,0 (3,5 ; 4,4) log₁₀ cp/mL et n'était pas significativement différente de celle des 125 VIH-1/M (4,4 (3,8 ; 5,2) log₁₀ cp/mL, p=0,11). La valeur médiane des CD4 à l'initiation n'était pas significativement différente chez les 21 patients VIH-1/O et chez les 124 patients VIH-1/M chez qui elles étaient disponibles (198 (110 ; 252) et 241,5 (145 ; 330,5) chez les patients VIH-1/O et chez les patients VIH-1/M, respectivement, p=0,12).

Vingt-six patients VIH-1/O (86.7 %) et 122 patients VIH-1/M (97.6 %) ont atteint une CVp<200 cp/mL en médiane 3,8 (1,7 ; 5,4) mois après l'initiation du traitement pour les VIH-1/O et 4,3 (3,3 ; 5,3) mois pour les VIH-1/M. La probabilité cumulée d'avoir une CVp<200cp/mL 6 et 12 mois après l'initiation du traitement était de 0,65 (0,48 ; 0,81) et 0,79 (0,63 ; 0,91) pour les VIH-1/O et

0,69 (0,61 ; 0,77) et 0,84 (0,77 ; 0,89) pour les patients VIH-1/M (log rank test : $p=0,74$) (Figure 26).

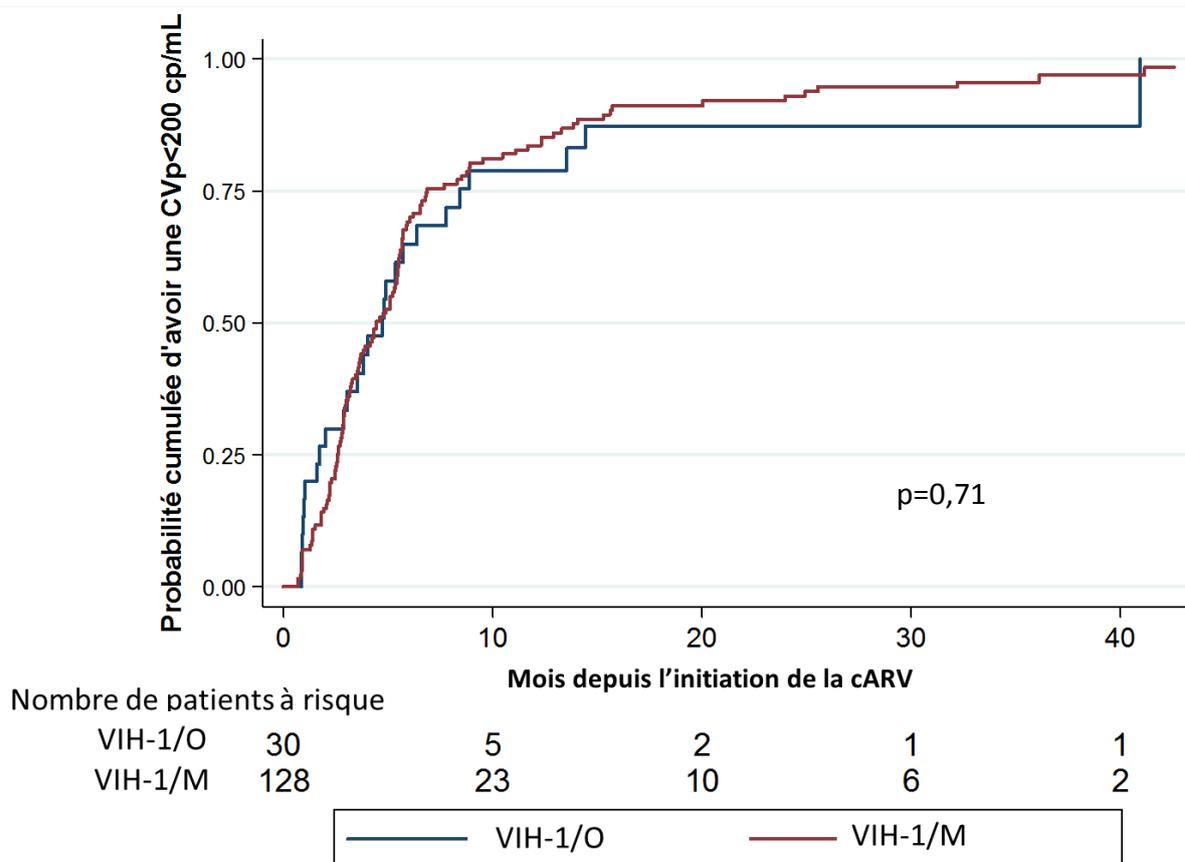


Figure 26: Courbe de probabilité cumulée d'avoir une CVp<200 cp/mL chez les patients africains, estimée par la méthode de Kaplan-Meier, en fonction du groupe de VIH

Chez les patients initiant un traitement avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004

La réponse virologique a ensuite été restreinte aux 27 patients VIH-1/O et aux 243 patients VIH-1/M, qui avaient initié un traitement avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004.

La CVp à l'initiation du traitement, disponible pour 14 patients VIH-1/O, était en médiane de 3,9 (3,5 ; 4,8) \log_{10} cp/mL, significativement plus faible que celle des 236 patients VIH-1/M (4,8 (4,0 ; 5,3) \log_{10} cp/mL), $p=0,007$. Il n'y avait pas de différence de CD4 à l'initiation entre les 18 patients VIH-1/O (médiane : 204 (130 ; 315)) et les 236 patients VIH-1/M (247 (151 ; 330,5)), $p=0,48$.

Dans cette population, 25 (92,6 %) patients VIH-1/O et 234 (96,3 %) patients VIH-1/M ont obtenu une CV<200 cp/mL, en médiane (IC95%) 4 (1,2 ; 5,4) mois après l'initiation du traitement pour les patients VIH-1/O et 5,1 (4,3 ; 5,5) mois après l'initiation du traitement pour les patients

VIH-1/M. Parmi ces patients, la probabilité d'avoir une CV<200cp/mL 6 et 12 mois après l'initiation du traitement était de 0,78 (0,60 ; 0,92) et 0,96 (0,82 ; 0,99) pour les patients VIH-1/O et 0,64 (0,58 ; 0,70) et 0,85 (0,80 ; 0,89) pour les patients VIH-1/M (log rank test : p=0,01), (Figure 27).

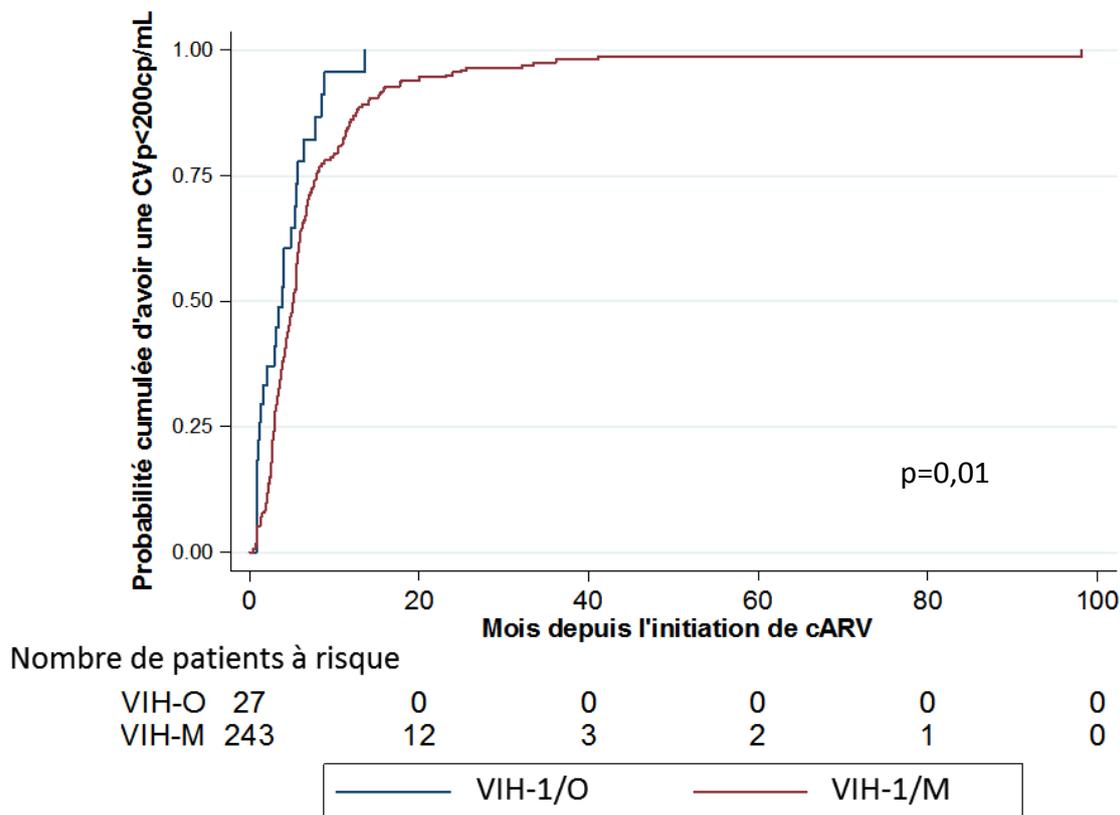


Figure 27 : Courbe de la probabilité cumulée d'avoir une CVp<200 cp/mL, chez les patients qui ont initié un traitement avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004 estimée par la méthode de Kaplan-Meier, en fonction du groupe.

I.3.3.2.2. Durée du succès virologique

Dans la population globale

Par la suite, nous avons comparé la durée du succès virologique, c'est à dire le délai entre la première CVp<200 cp/mL et la survenue d'un échec virologique chez les patients VIH-1/O et chez les patients VIH-1/M, défini comme la survenue d'une CVp>1000 cp/mL ou deux CVp consécutives >200 cp/mL après la survenue d'une CVp<200 cp/mL.

En cas de non survenue de l'évènement à la fin du suivi, l'analyse était censurée à la date de la dernière CVp <200 cp/mL au cours du suivi.

Parmi les 34 patients VIH-1/O et les 252 patients VIH-1/M qui avaient des valeurs de CVp disponibles après une 1^{ère} CV<200cp/mL, 21 % (7) VIH-1/O et 25 % (62) VIH-1/M ont eu un échec virologique avant la fin de la cARV. La probabilité d’avoir toujours une CV<200cp/mL 12 mois après la première CV<200cp/mL était de 0,87 (0,69 ; 0,95) et 0,89 (0,84 ; 0,92) pour les patients VIH-1/O et VIH-1/M, respectivement (log rank test : p=0,75) (Figure 28).

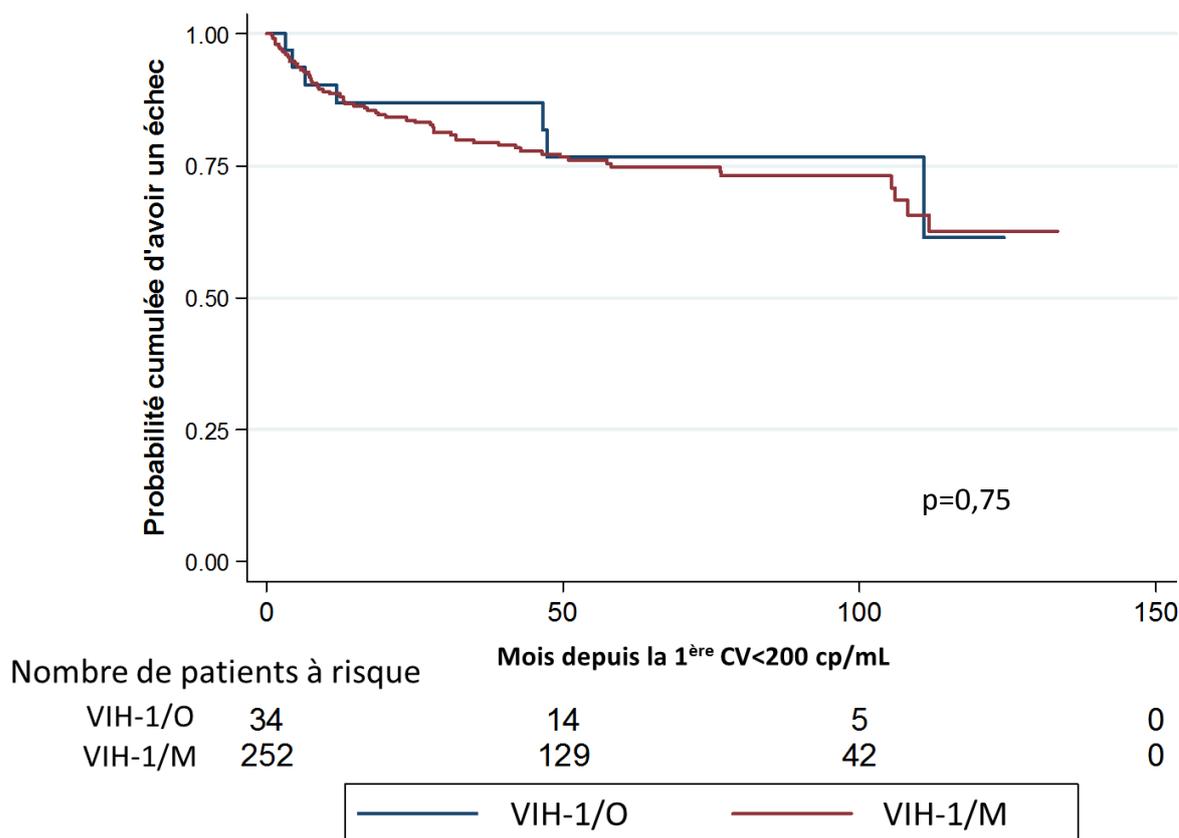


Figure 28: Courbe de la probabilité cumulée d’avoir un échec estimée par la méthode de Kaplan-Meier en fonction du groupe de VIH, en population générale

Chez les patients d’origine africaine

Les sept patients VIH-1/O qui ont eu un échec virologique faisaient partie des 26 patients VIH-1/O d’origine africaine initialement répondeurs à 200 cp/mL. Parmi les 120 patients VIH-1/M d’origine africaine, 42 ont eu un échec virologique.

La probabilité d’avoir toujours une CVp<200cp/mL, 12 mois après la première CV<200cp/mL était de 0,83 (0,61 ; 0,93) et 0,83 (0,75 ; 0,89) chez les patients VIH-1/O et VIH-1/M, respectivement (log rank : p=0,63), (Figure 29).

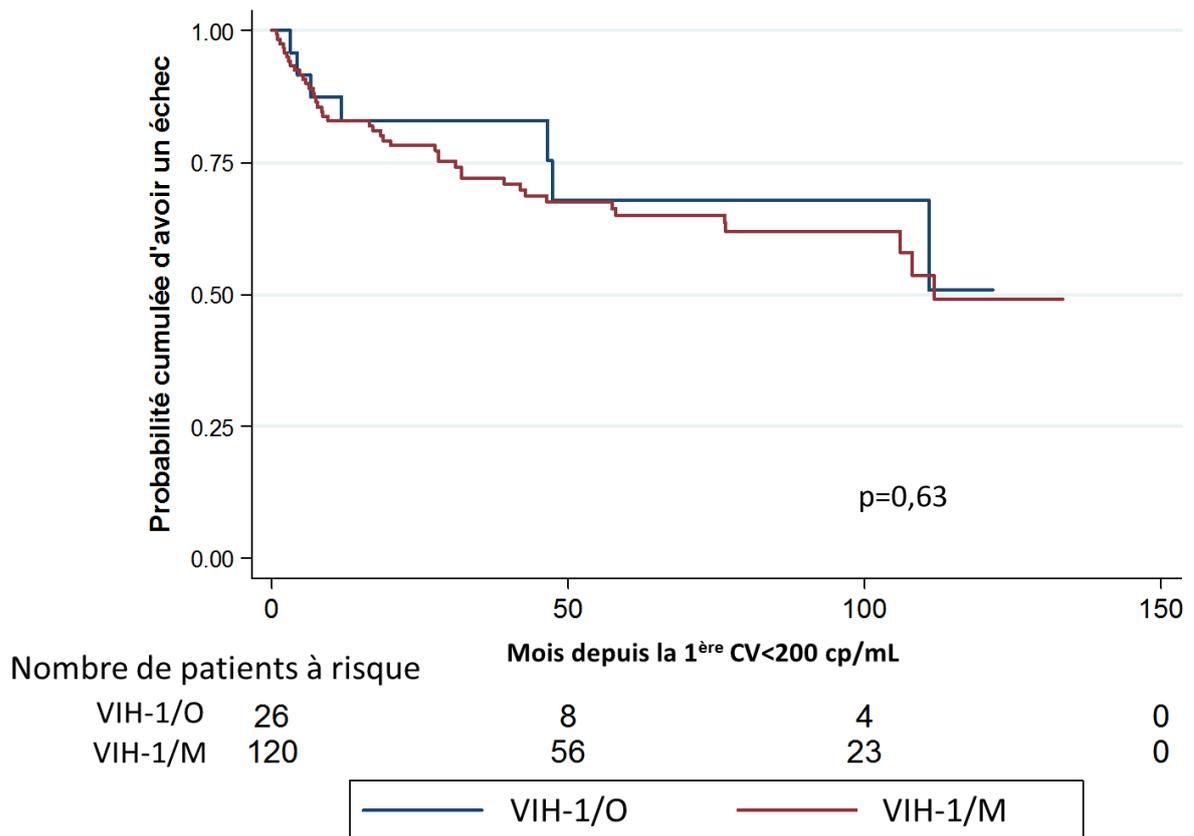


Figure 29: Courbe de la probabilité cumulée d’avoir un échec estimée par la méthode de Kaplan-Meier en fonction du groupe. Chez les patients d’origine Africaine

Chez les patients ayant initié un traitement avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004

Parmi les 24 patients VIH-1/O et les 230 patients VIH-1/M, quatre VIH-1/O et 57 VIH-1/M ont eu un échec virologique.

La probabilité d’avoir toujours une CV<200cp/mL 12 mois après la première CV<200cp/mL était de 0,91 (0,68 ; 0,98) et 0,89 (0,84 ; 0,92) pour les patients VIH-1/O et les patients VIH-1/M, respectivement (log rank : p=0,60), (Figure 30).

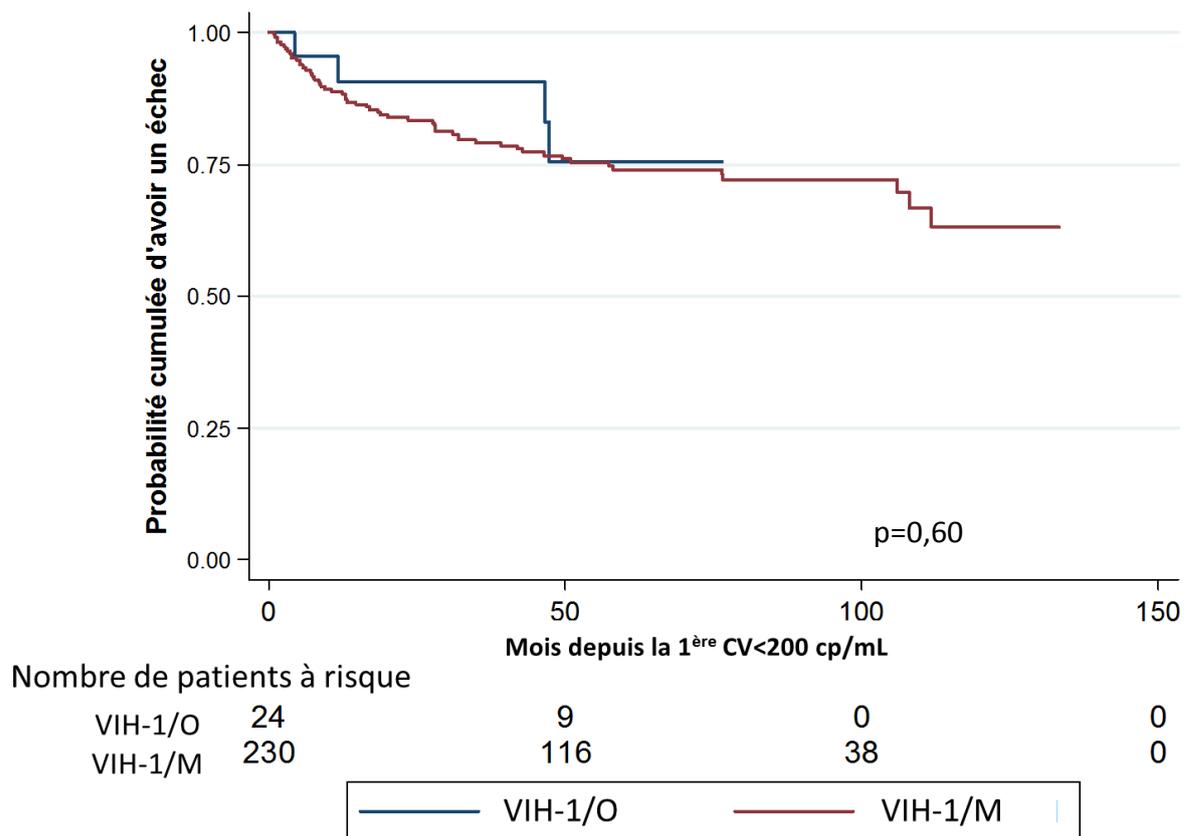


Figure 30 : Courbe de la probabilité cumulée, estimée par la méthode de Kaplan-Meier, d'avoir un échec en fonction du groupe de VIH, chez les patients ayant initié un traitement à partir de 2004 avec 2INTI+1IP/r

I.4. DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons comparé la réponse immunologique et virologique à une première cARV chez des patients VIH-1/O et VIH-1/M pris en charge en France. Seuls les patients contaminés par voie hétérosexuelle, sanguine, ou materno-fœtale ont été considérés pour l'analyse, la contamination par voie homo(bi)sexuelle étant absente dans notre population VIH-1/O. L'étude ORIVAO ayant mis en évidence une moins bonne reconstitution immunitaire chez les patients qui avaient initié un traitement comprenant des INNTI, ceux-ci n'ont pas été sélectionnés. Cela a permis la comparaison de la réponse à un traitement adapté dans les deux groupes. Trois analyses ont été réalisées en prenant en considération trois populations : tout d'abord la population globale, puis une analyse restreinte à la population Africaine et enfin une analyse restreinte à la population des patients ayant initié un traitement avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004.

La proportion de patients originaires d'Afrique Sub-Saharienne de la cohorte COPANA ainsi que la diversité des traitements initiés, en faisait une cohorte appropriée pour comparer la

réponse à une première ligne avec les patients VIH-1/O suivis en France. En revanche, l'initiation du traitement rapidement (12 mois en médiane) ne permettait pas la comparaison de l'histoire naturelle.

Dans ce travail, le taux médian de CD4 à l'initiation dans la population globale et dans la population Africaine était significativement plus faible pour les patients VIH-1/O que pour les patients VIH-1/M, en lien avec des différences de périodes d'initiation du traitement entre les deux groupes. L'année médiane d'initiation du traitement était en effet de 2004 pour les patients VIH-1/O et 2007 pour les VIH-1/M. Ceci est à mettre en regard avec l'évolution des recommandations de mise sous traitement entre 2002 et 2008 en France. Ces recommandations, largement suivies par les prescripteurs [130], préconisent en effet une initiation du traitement de plus en plus précoce au cours du temps. Ainsi il était recommandé d'initier un traitement chez les patients asymptomatiques (i) avant que le taux de CD4 ne soit inférieur à $200/\text{mm}^3$ en 2002 [30], (ii) lorsque le taux de CD4 était entre 200 et $350/\text{mm}^3$ en 2006 [31] et (iii) dès que le taux de CD4 avait atteint $350/\text{mm}^3$ en 2008 [32]. La différence du taux de CD4 est donc cohérente avec les différences de recommandations entre 2003 et 2007. Ainsi, le taux de CD4 n'était plus différent entre les patients VIH-1/O et les patients VIH-1/M ayant initié un traitement avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004. Ceci est à mettre en lien avec une médiane d'initiation de traitements très proche entre les deux groupes : 2008 et 2007 pour les patients VIH-1/O et les patients VIH-1/M, respectivement. Ces données reflètent donc l'impact de la période de prise en charge et donc des recommandations sur les différences de CD4 à l'initiation de la cARV.

L'analyse de la réponse immunologique dans la population globale n'a pas montré de différence de remontée des CD4 entre les VIH-1/O et les VIH-1/M, lors des 4 premiers mois de la cARV. En revanche, une meilleure remontée des CD4 des patients VIH-1/M était observée après 4 mois de traitement, différence qui persistait après ajustement sur l'âge, le sexe et le stade CDC à l'initiation, mais n'était plus significative. Cependant, les patients originaires d'Afrique Subsaharienne représentaient 75 % des patients VIH-1/O et seulement 48 % des patients VIH-1/M. Or, il a été rapporté une moins bonne restauration immune chez les patients migrants originaires d'Afrique sub-saharienne suivis en France que chez les patients d'origine française [131, 132]. Il est donc possible que cette différence observée dans la population globale soit due à une proportion de migrants plus importante chez les VIH-1/O que chez les VIH-1/M. Lorsque nous avons restreint la comparaison aux patients originaires d'Afrique Sub-saharienne, il n'y avait plus de différence de remontée des CD4 entre les patients VIH-1/O et les patients VIH-1/M, ce

qui confirme cette hypothèse. La différence de remontée des CD4 entre les VIH-1/O et les VIH-1/M dans la population globale peut également être liée à la différence d'efficacité des traitements initiés dans les deux groupes. En effet, 90 % des patients VIH-1/M initiaient un traitement avec 2INTI+1IP/r contre seulement 63 % des patients VIH-1/O, cette association est plus efficace que les traitements comprenant un IP non boosté ou 3INTI. Les résultats de l'analyse restreinte aux patients qui avaient initié un traitement avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004 vont dans ce sens, aucune différence dans la remontée des CD4 n'étant démontrée entre les deux groupes VIH-1/O et VIH-1/M.

Concernant la CVp à l'initiation, celle des VIH-1/O était d'environ $4 \log_{10}$ cp/mL, inférieure à celle des VIH-1/M, quelle que soit la population considérée. Dans la population globale, la différence de répllication virale dans les deux groupes était de $0,7 \log_{10}$ cp/mL et était significative, mais dans l'analyse restreinte aux patients africains, la différence était de seulement $0,3 \log_{10}$ cp/mL et n'était pas significative. La différence observée entre la population globale et la population restreinte aux patients Africains était dû à une médiane de CVp inférieure chez les patients VIH-1/M de la population africaine par rapport à ceux de la population globale, la CVp des patients VIH-1/O étant similaire dans les deux populations. Une des hypothèses pouvant expliquer cette disparité est la différence de sous-type infectant les patients caucasiens (le sous-type B est prédominant dans cette population) et les patients d'origine Africaine (sous-type non B). L'équipe de Geretti et *al.* a mis en évidence une répllication virale plus faible chez les patients infectés par le VIH-1/M sous-type C ou A que chez les patients infectés par un sous-type non B [133]. Mais ces résultats sont sujets à discussion car les techniques utilisées peuvent interférer avec la quantification virale. De plus, la comparaison entre les patients infectés par un sous-type B et les patients infectés par un sous-type non-B inclus dans la cohorte primo n'a pas mis en évidence de différence de répllication entre les deux groupes [134]. Si nous avons mis en évidence une différence de répllication entre la population globale et la population africaine infectée par un VIH-1, il ne semble donc pas possible de conclure dans le cadre de ce travail, sur les raisons de cette différence.

En ce qui concerne la réponse virologique à la cARV, nous n'avons globalement pas mis en évidence de différence entre les deux groupes. Cependant, chez les patients qui ont initié un traitement avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004, la suppression virale arrive plus rapidement chez les patients VIH-1/O que chez les patients VIH-1/M ($p < 0,01$). La probabilité d'être indétectable après 6 mois de traitement était ainsi de 78 % pour les patients VIH-1/O et de 64 % pour les

patients VIH-1/M. Si, le taux de CD4 à l'initiation du traitement n'était pas différent entre les deux groupes, la CVp à l'initiation des patients VIH-1/O était plus basse de 0,9 log₁₀ cp/mL, ce qui peut expliquer que l'indéfectabilité survienne plus rapidement chez les VIH-1/O. Cette réponse peut aussi avoir un lien avec la plus grande proportion de patients ayant reçu du DRV/r chez les patients VIH-1/O (23 %) que chez les patients VIH-1/M (7,5 %), la supériorité virologique du DRV/r par rapport au LPV/r ayant été démontré dans l'essai ARTEMIS [135]. En revanche, une fois l'indéfectabilité atteinte, la durée de la réponse virologique est similaire dans les deux groupes quelle que soit la population étudiée.

En conclusion, cette étude de comparaison a permis de montrer que l'une des caractéristiques des patients VIH-1/O est une CVp plus basse que celle des patients VIH-1/M. En dehors de cet élément, les quelques différences relevées entre les deux groupes de patients ne semblaient pas liés à la diversité des virus mais plutôt à des différences de prise en charge, de régions d'origine des patients et de traitements dispensés. Mais les résultats de notre étude sont limités par le faible nombre de patients VIH-1/O ainsi que par l'absence de valeur de CD4 et/ou de CV à l'initiation du traitement pour certains de ces patients. Cela a empêché d'ajuster sur les valeurs de CD4 ou de CV à l'initiation du traitement, bien que leur impact dans la réponse au traitement ait été démontré [136]. De plus, la comparaison de différentes lignes de traitements utilisant des données d'études observationnelles est toujours compliquée et seul un essai clinique permet de comparer avec certitude l'efficacité d'un même traitement entre les deux groupes. Ce type d'étude n'est pas réalisable en France, en raison du faible nombre de patients VIH-1/O identifiés. C'est pourquoi un essai comparant la réponse aux traitements ARV de patients VIH-1/O et VIH-1/M a été mis en place au Cameroun, zone d'endémie des VIH-1/O.

II. COMPARAISON DES PATIENTS SUIVIS AU CAMEROUN

Mon implication dans l'essai clinique ANRS 12168 DYNAMO

L'essai clinique ANRS 12168 DYNAMO est un essai « Nord-Sud » qui s'est déroulée à Yaoundé au Cameroun. Les deux investigateurs principaux de cette étude sont le Pr Jean-Christophe Plantier et le Dr Charles Kouanfack, chef de service de l'hôpital de jour à l'Hôpital Central de Yaoundé. L'équipe de coordination et de suivi de l'étude ainsi que les médecins investigateurs étaient à Yaoundé. Muriel Vray, de l'Institut Pasteur de Paris, était responsable de la méthodologie et de la gestion de l'étude. Les analyses virologiques étaient réalisées au Cameroun par les équipes du Centre Pasteur du Cameroun (CPC) et par le laboratoire de virologie de l'Institut de recherche Médicales et d'Etudes des Plantes Médicinales (IMPM). Dans le cadre de ce projet multi-partenaires, j'étais monitrice d'étude clinique Nord/Sud et étais l'intermédiaire entre les différentes équipes de l'étude. Dans ce cadre, j'ai assisté le Dr Kouanfack dans le recrutement et la formation de l'équipe de coordination locale. Pendant toute la durée de l'essai, j'ai assisté l'équipe locale dans la mise en place, le suivi et la fermeture de l'essai. De fréquentes missions sur place m'ont permis de participer au recueil des données de l'étude et d'en garantir la qualité via de nombreux monitoring sur les sites cliniques et virologiques. J'ai travaillé pendant toute la durée de l'essai en étroite collaboration avec l'équipe de l'Institut Pasteur de Paris qui a réalisé les analyses statistiques de l'étude. Par ailleurs, j'ai également contribué et participé aux conseils scientifiques et aux réunions du comité indépendant de l'étude.

Enfin, j'ai largement contribué à l'élaboration des communications orales et affichées présentées à des congrès internationaux. Je participe à la rédaction de l'article princeps de l'étude, qui est en cours d'écriture et dans lequel je suis deuxième auteur.

Valorisation

Ce travail a fait l'objet d'une présentation orale, de publications affichées et d'une publication en cours de rédaction:

- **C.Kouanfack, M. Vray, A. Kfutwah, A. Aghokeng, R. Mougnotou, G. Unal, L. Le Fouler, L. Schaeffer, N. Noumsi, E. Alessandri-Gradt, E. Delaporte, F. Simon, J.-C. Plantier**: ANRS 12168-DynaM-O: a 48 weeks-prospective study to compare the immuno-virological and clinical responses to HAART between HIV-1 group O and group M-infected patients - IAS, 2015, Vancouver- Abstract H-886

- **C. Kouanfack, M. Vray, A. Kfutwah, A. Aghokeng, R. Mougnutou, G. Unal, L. Le Fouler, L. Schaeffer, N. Noumsi, E. Alessandri-Gradt, E. Delaporte, F. Simon, J.-C. Plantier.** ANRS 12168 - DynaM-O study, comparing the immuno-virological and clinical responses to HAART between HIV-1 group O and group M-infected patients : results at 96 weeks – CROI 2016, Boston - Abstract 13-56
- **C. Kouanfack, M. Vray, A. Kfutwah, A. Aghokeng, R. Mougnutou, G. Unal, L. Le Fouler, L. Schaeffer, N. Noumsi, E. Alessandri-Gradt, E. Delaporte, F. Simon, J.-C. Plantier.** Différence de charge virale plasmatique à l'inclusion entre les patients infectés par le VIH-1 groupe O et les patients infectés par le VIH-1 groupe M – Etude ANRS 12168 DYNAMO – Communication orale, Afraviv 2016, Bruxelles.
- **C. Kouanfack, G. Unal, L. Schaeffer, A. Kfutwah, A. Aghokeng, R. Mougnutou, N. Noumsi, E. Alessandri-Gradt, E. Delaporte, F. Simon, M. Vray, J.-C. Plantier.** Comparative Immuno-virological responses to combined antiretroviral therapy between HIV-1 group O- and HIV-1 group M-infected patients (DynaMO study ANRS 12168), *en cours de rédaction*

II.1. CONTEXTE DE L'ETUDE DYNAMO

Les résultats de l'observatoire ORIVAO et la comparaison avec la cohorte COPANA ont permis de mettre en évidence que la prise en charge en France des patients VIH-1/O suivant les recommandations établies pour les VIH-1/M semblait adaptée à ce type de variant, du fait d'une réponse immuno-virologique à une première ligne de cARV similaire entre les deux groupes. Mais ces travaux présentent des limites importantes :

- les traitements ARV administrés étaient ceux prescrits par les cliniciens dans le cadre de la prise en charge habituelle des patients et donc non standardisés,
- les périodes d'initiation étaient différentes dans les deux groupes
- les patients d'origine subsaharienne représentaient 75 % des patients VIH-1/O suivis en France alors qu'ils n'étaient que 48 % pour les patients VIH-1/M.

Ainsi, les deux populations comparées, bien que proches, n'étaient pas identiques et n'avaient pas reçu les mêmes lignes de traitement.

Un essai thérapeutique était donc nécessaire pour affiner la comparaison de cette réponse immuno-virologique aux ARV. La mise en place de cet essai nécessitait le recrutement de patients VIH-1/O naïfs et c'est au Cameroun que la prévalence de cette infection était la plus importante, cela a donc conduit à réaliser un tel essai en zone d'endémie.

L'essai DYNAMO a alors été construit pour comparer des populations O et M avec des caractéristiques similaires afin de démontrer la non-infériorité d'une première ligne de cARV entre les deux groupes. Le traitement choisi a naturellement été 2INTI+1IP/r. En effet, si

l'association 2INTI+1INNTI constitue la première ligne de traitement au Cameroun, elle contient la classe des INNTI non recommandée, dont l'inefficacité a été confirmée *in vivo* grâce à l'étude ORIVAO (chapitre II.3.4.1). De plus, le LPV/r, recommandé au moment du démarrage de l'essai constituait le traitement de deuxième ligne au Cameroun.

L'objectif de ce travail a donc été de comparer les réponses à un traitement ARV comprenant 2INTI+1IP/r chez des patients VIH-1/O appariés à des patients VIH-1/M. Cette étude unique a permis de comparer de façon prospective la réponse immuno-virologique et l'évolution clinique de ces patients suivis en zone d'endémie.

II.2. PATIENTS ET METHODES

II.2.1. Schéma de l'étude DYNAMO

L'essai ANRS 12168 DYNAMO était un essai comparatif en ouvert, non randomisé, sans insu sur les traitements, avec suivi standardisé comparant deux groupes parallèles de patients déséquilibrés 1:2 pour VIH-1/O et VIH-1/M appariés sur:

- le sexe,
- l'âge ([18-40] ans et plus de 40 ans),
- le nombre de CD4 à l'initiation du traitement (<100 CD4/mm³, entre 100 et 350 CD4/mm³, >350 CD4/mm³),
- le taux d'hémoglobine (≤8g/L ou > 8g/L)
- le statut vis-à-vis de l'AgHBs (positif ou négatif).

La comparaison portait sur les réponses virologique, immunologique et clinique à une cARV comprenant 2INTI+1IP/r après 48 semaines de traitement.

II.2.2. Critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient remplir les critères suivants :

- être naïfs de traitement à l'initiation de la cARV,
- avoir plus de 18 ans,
- présenter les critères d'initiation du traitement selon les recommandations camerounaises

- avoir signé un consentement.

Au moment de l'inclusion dans l'étude, entre 2010 et 2013, il était recommandé d'initier un traitement ARV chez (i) tout patient avec un chiffre contrôlé de CD4 < 350/mm³ ; (ii) tout patient avec un chiffre contrôlé de CD4 de 350 à 500/mm³ ayant présenté ou présentant une infection opportuniste du groupe B (classification CDC) ; (iii) tout patient ayant présenté ou présentant une infection opportuniste du groupe C.

En revanche, étaient non éligibles pour l'essai les patients ayant déjà reçu des ARV, ceux qui utilisaient des traitements de médecine locale susceptibles d'interférer avec la cARV, ou ceux qui avaient un traitement comprenant de la Rifabutine, Rifampicine/Rifampine, les patientes enceintes, les patients souffrant de pathologies sévères et enfin les patients co-infectés par un VIH-1/O et un VIH-1/M.

II.2.3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une CVp < 60 cp/mL après 48 semaines de traitement. Les critères de jugements secondaires étaient : (i) la proportion de patients ayant une CVp indétectable à 24 semaines et à 96 semaines de traitement et (ii) la proportion de patients ayant un gain de CD4 de plus de 50 % maintenu à 96 semaines. L'évolution clinique, en termes de fréquence de survenue d'infection opportunistes, de décès ou de troubles morphologiques était également analysée.

II.2.4. Prise en charge

II.2.4.1. Traitements de l'étude

Dans le cadre du programme national de prise en charge, les patients VIH-1/O et les patients VIH-1/M ont reçu un traitement comprenant zidovudine 200mg (AZT) + lamivudine 150mg (3TC) + lopinavir 200mg, boosté avec du ritonavir 50 mg (LPV/r), deux fois par jour. Pour les patients co-infectés avec le virus de l'hépatite B (VHB) et les patients anémiés (Hb < 8g/dL), l'AZT était remplacé par du tenofovir 245 mg (TDF), une fois par jour. Dans les 8 derniers mois de la période d'inclusion et en accord avec le conseil scientifique et le comité indépendant, les critères d'appariement ont été modifiés afin d'améliorer l'inclusion des patients VIH-1/M. C'est pourquoi les patients VIH-1/O co-infectés avec un VHB ont pu être appariés avec des patients VIH-1/M non-infectés par le VHB et recevaient les mêmes traitements que les patients co-infectés, c'est-à-dire TDF+3TC+LPV/r.

II.2.4.2. Recrutement des patients

Les patients ont été recrutés à l'Hôpital Central et à l'Hôpital d'Essos. Afin d'inclure des patients VIH-1/O et des patients VIH-1/M, un sérotypage, réalisé chez tous les patients qui présentaient les critères d'initiation du traitement, a permis de discriminer les infections par VIH-1/O de celle par VIH-1/M. Cette analyse n'est pas réalisée en routine au Cameroun et a donc été effectuée spécifiquement dans le cadre de l'étude. Une confirmation moléculaire de l'infection VIH-1/O était également réalisée, par un séquençage du gène *pol* suivi d'analyses phylogénétiques. Tous les patients VIH-1/O qui présentaient les critères d'inclusion étaient inclus au fur et à mesure de leur identification. A chaque identification de patient VIH-1/O présentant les critères d'inclusion, les deux premiers patients VIH-1/M suivants qui présentaient les critères d'inclusion et les critères d'appariement correspondants, étaient éligibles. Les patients sélectionnés étaient alors référés aux investigateurs de l'étude pour la visite de pré-inclusion.

II.2.5. Suivi et recueil des données

A la visite de pré-inclusion, le consentement était signé et les caractéristiques générales (âge, sexe, nationalité, lieu de résidence) étaient recueillies.

La visite d'inclusion avait lieu dans la semaine ou le mois suivant la visite de pré-inclusion et la cARV était initiée. Les données démographiques suivantes étaient collectées : statut professionnel et marital, mode probable de contamination et connaissance du statut sérologique du partenaire pour l'infection VIH.

Les visites de suivi étaient programmées toutes les 2, 4 et 12 semaines jusqu'à la semaine 96. Les données médicales et biologiques étaient recueillies depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 96. Le suivi médical standard était réalisé toutes les 12 semaines et comprenait une évaluation clinique (taille, poids, pression sanguine, température et indice de Karnofsky). La CVp était réalisée par la technique Intégrase O mise en place par le CNR associé au VIH pour les VIH-1/O [90] et la technique Biocentric, (Bandol, France) pour les VIH-1/M. Les CD4, la CVp et les analyses biologiques ont été réalisés à J0. Pendant le suivi, les mesures de CD4 et de CVp ont été réalisées à S2, S4 et toutes les 12 semaines. Un test sanguin complet était réalisé toutes les 24 semaines.

En cas d'échec virologique (CVp>60cp/mL), une CVp de contrôle était réalisée dans le mois suivant et un génotypage de résistance était réalisé lorsque deux CVp consécutives étaient supérieures à 1000 cp/mL.

II.2.6. Eléments statistiques

II.2.6.1. Taille de l'échantillon

L'hypothèse de départ de cet essai était que la puissance des traitements avec IP boosté ne montrerait pas un taux de succès différent à S48 entre les VIH-1/O et les VIH-1/M. Cet essai de non infériorité a été conçu en prenant en compte un taux de prévalence des VIH-1/O de 1% au sein des patients VIH, comme décrit en 2010 au Cameroun [69]. En considérant un taux de succès à S48 de 82 %, une puissance de 80 %, une borne d'équivalence à 16 %, au risque 5 % pour un test unilatéral et deux groupes déséquilibrés (ratio : 1 VIH-1/O pour 2 VIH-1/M), la taille d'échantillon calculée par l'équipe de M.Vray était de 57 patients VIH-1/O et 114 VIH-1/M.

II.2.6.2. Analyses statistiques

Pour décrire les caractéristiques des patients à l'inclusion, les pourcentages et la médiane (IQR) ont été rapportés pour les variables qualitatives et les variables quantitatives, respectivement. La distribution des variables entre les deux groupes a été comparée en utilisant un test de Chi-2 ou un test exact de Fischer pour les variables qualitatives et un test de Wilcoxon pour les variables quantitatives. Il s'agissait de tests bilatéraux et le seuil de significativité était fixé à 0,05.

La différence entre la proportion de patients qui avait une CVp indétectable à S48 dans les deux groupes et l'intervalle de confiance à 95 % ont été calculés pour évaluer le critère de jugement principal. Cette différence a également été calculée à S24 et S96, critères de jugement secondaires. Une régression logistique a été utilisée pour comparer, entre les deux groupes de patients, les pourcentages des sujets ayant une charge inférieure à 60 cp/mL, après ajustement sur les critères d'appariement d'une part et sur la CVp à l'initiation d'autre part. Ces critères ont été analysés en intention de traiter (ITT), en considérant les décès et les patients perdus de vue comme des échecs. Secondairement, une analyse sur la population per protocol (PP) a été menée au sein des patients qui étaient toujours suivis sans déviation au protocole au moment de des analyses à S48 et à S96.

L'évolution des CD4 a été décrite en utilisant un modèle linéaire à effets mixtes. Les pentes de récupération des CD4 ont été comparées entre les deux groupes au cours du suivi. La proportion de patients avec un gain de CD4 de plus de 50 % entre l'initiation et S96 a été

comparée entre les deux groupes en utilisant un modèle de régression logistique ajusté sur les critères d'appariement.

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel STATA version 13 (StataCorp LP, College Station, TX USA).

II.2.7. Surveillance de l'essai

L'essai était supervisé par un conseil scientifique qui validait les modifications du protocole et s'assurait que l'étude était menée en accord avec le protocole. Suivant un calendrier établi dès le début de l'étude, deux analyses ont été réalisées et présentées à un comité indépendant, afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement ARV dans les deux groupes.

II.2.8. Ethique

Le protocole de recherche a reçu l'accord du Comité National d'Ethique Camerounais, du ministère de la santé camerounais, du Comité de Protection des Personnes de Saint Germain en Laye en France ainsi que du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) et de la Commission Nationale de l'information et des Libertés (CNIL). Tous les participants ont signé un consentement écrit. L'étude a été réalisée suivant le protocole, la déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). L'étude était enregistrée sur ClinicalTrial.gov au numéro NCT00658346.

II.3. RESULTATS

II.3.1. Inclusion et suivis des patients

Entre Juin 2010 et Novembre 2013, 283 patients ont été pré-inclus et 141 patients ont finalement été inclus dans l'étude (Figure 31).

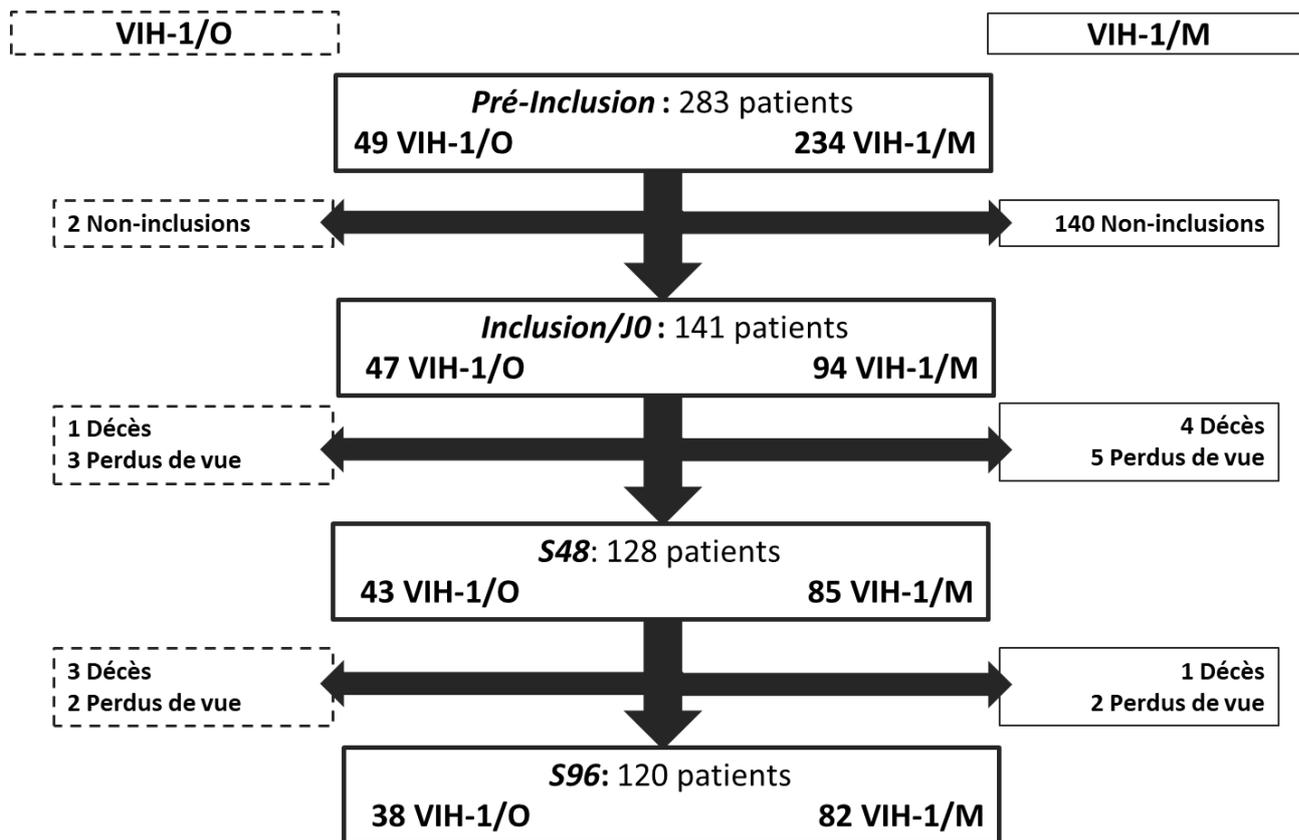


Figure 31 : Diagramme de flux représentant la sélection et le suivi des patients dans l'étude

Cent-quarante-deux patients n'ont pas été inclus : 2 patients VIH-1/O (un d'entre eux avait une tuberculose et le second avait un taux de $CD4 > 350 \text{ CD4/mm}^3$ à la visite de pré-inclusion) et 140 patients VIH-1/M qui n'avaient finalement pas pu être appariés avec des patients VIH-1/O après contrôle des critères d'appariement. Au final, 47 VIH-1/O et 94 VIH-1/M ont été inclus, ont initié une cARV et ont été considérés dans l'analyse en ITT. A S48, 43 VIH-1/O et 85 VIH-1/M étaient toujours suivis et étaient inclus dans l'analyse PP. A S96, 38 VIH-1/O et 82 VIH-1/M étaient toujours suivis et étaient inclus dans l'analyse PP. Entre l'inclusion et S96, le nombre de décès était de 4 (8,5 %) pour les VIH-1/O et 5 (5,3 %) pour les VIH-1/M. La moyenne de suivi était de $85,2 \pm 25,2$ semaines pour les VIH-1/O et de $88,0 \pm 23,2$ semaines pour les VIH-1/M.

II.3.2. Caractéristiques des patients à l'initiation

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont reportées dans le Tableau 20. Les patients étaient principalement des femmes (60 %) avec une moyenne d'âge de 42 ± 10 ans, qui vivaient à Yaoundé (86 %). Les patients qui vivaient en dehors de Yaoundé étaient plus représentés chez les VIH-1/O que chez les VIH-1/M : 15 (32 %) versus 5 (5 %), respectivement ($p < 0,001$). Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les VIH-1/O et les VIH-1/M

pour les critères d'appariement (Tableau 20). Huit (17 %) VIH-1/O et 10 (11 %) VIH-1/M ($p=0,28$) étaient co-infectés avec un VHB.

A l'inclusion, la médiane des CD4 était 227 (133 ; 321) /mm³ pour les patients VIH-1/O et 215 (143 ; 308)/mm³ pour les patients VIH-1/M ($p=0,61$). Vingt et un (15 %) des patients ont initié un traitement avec moins de 100 CD4/mm³.

La médiane de CVp à l'inclusion était significativement différente dans les deux groupes : les patients VIH-1/O avaient 4,3 (3,8 ; 4,7) log₁₀ cp/mL et les patients VIH-1/M avaient 5,1 (4,8 ; 5,9) log₁₀ cp/mL, ($p<0,001$). Cette différence persistait quel que soit le nombre de CD4 à l'initiation : lorsque les CD4 étaient <100/mm³, la médiane de CVp des patients VIH-1/O était de 5,0 log₁₀ cp/mL et celle des patients VIH-1/M de 5,8 log₁₀ cp/mL ; lorsque les CD4 étaient entre 100 et 350 /mm³ la médiane de CVp était de 4,3 log₁₀ cp/mL et était de 5,1 log₁₀ cp/mL pour les patients VIH-1/O et pour les patients VIH-1/M, respectivement. Enfin, lorsque la valeur des CD4 à l'initiation était > 350 /mm³, la médiane de CVp des patients VIH-1/O était de 4,2 log₁₀ cp/mL et celle des VIH-1/M de 4,4 log₁₀ cp/mL.

Une cARV comprenant AZT+3TC+LPV/r était initiée par 83 % des VIH-1/O et 82 % des VIH-1/M et celle comprenant TDF+3TC+LPV/r par 17 % des VIH-1/O et 18 % des VIH-1/M. Conformément au dernier amendement au protocole, 5 patients VIH-1/M non co-infectés avec un VHB mais présentant les autres critères d'appariement avec des patients VIH-1/O co-infectés avec un VHB, ont initié avec TDF+3TC+LPV/r.

Tableau 20 : Principales caractéristiques des patients VIH-1/O et VIH-1/M à l'inclusion

		VIH-1/O N=47	VIH-1/M N=94	P-Value
Sexe, % (n)	Femme	60 % (28)	60 % (56)	0,99
Age (années), % (n)	[18-40]	45 % (21)	43 % (40)	0,81
	>40	55 % (26)	57 % (54)	
Lieu de résidence, % (n)	Yaoundé	68 % (32)	95 % (89)	<0,001
	Autre	32 % (15)	5 % (5)	
Hb*, g/l	≤8g/L	4 % (2)	4 % (4)	0,99
	>8g/L	96 % (45)	96 % (90)	
CD4/mm³, % (n)	<100	15 % (7)	15 % (14)	0,18
	[100 – 350]	66 % (31)	77 % (72)	
	>350	19 % (9)	8 % (8)	
CD4/mm³	Médiane (IQR)	227 (133; 321)	215 (143 ; 308)	0,61
VHB (AgHBs +), % (n)	Positive	17 % (8)	11 % (10)	0,28
Stade CDC, % (n)	A	57 % (27)	54 % (51)	0,1
	B	28 % (13)	41 % (38)	
	C	15 % (7)	5 % (5)	
CVp, log₁₀ cp/mL	N	45	93	<0,001
	Médiane (IQR)	4,3 (3,8 ; 4,7)	5,1 (4,8; 5,9)	
cARV à l'initiation, %(n)	AZT+3TC+LPV/r	83 % (39)	82 % (77)	0,87
	TDF+3TC+LPV/r	17 % (8)	18 % (17)	

* Hb = Hémoglobine

II.3.3. Critère de jugement principal

Parmi la population ITT, 38/47 (81 %) des VIH-1/O et 71/94 (75,5 %) des VIH-1/M avaient une CVp indétectable à S48. La différence (IC95 %) entre ces deux proportions était de 5,4 % (-8,9 ; 19,5). Lorsque nous avons ajusté sur les critères d'appariement ou sur conjointement les critères d'appariement et la CVp à l'initiation (qui était significativement plus basse de 1 log chez les patients VIH-1/O), cette différence n'était pas non plus significative (Tableau 21) (p=0,45 et 0,56, respectivement).

Au sein de la population PP, la différence était de 4,9 (- 7,6 ; 17,3) et n'était pas non plus significative, y compris après ajustement sur les critères d'appariement, ou sur les critères d'appariement et la CVp à l'initiation (p-value=0,38 ; 0,57), respectivement (Tableau 21).

Tableau 21 : Proportion de patients avec une CVp<60 cp/mL à S24, S48 et S96 en fonction du groupe de VIH

		VIH-1/O % (n/N)	VIH-1/M % (n/N)	Différence entre les % [95% CI]	p*	p**
S24	ITT	87,2% (41/47)	69,1% (65/94)	18,1 [4,7; 31,4]	0,02	0,34
	PP	93,2% (41/44)	74,7% (65/87)	18,5 [6,7; 30,3]	0,01	0,18
S48	ITT	80,9% (38/47)	75,5% (71/94)	5,4 [-8,9; 19,5]	0,45	0,56
	PP	88,4% (38/43)	83,5% (71/85)	4,9 [-7,6; 17,3]	0,38	0,57
S96	ITT	76,6% (36/47)	73,4% (69/94)	3,2 [-11,9; 18,2]	0,79	0,27
	PP	94,7% (36/38)	84,1% (69/81)	10,6 [-0,0; 21,2]	0,14	0,37

*Ajusté sur les critères d'appariement

**Ajusté sur les critères d'appariement et la CVp à l'inclusion

II.3.4. Critères de jugement secondaire

II.3.4.1. Réponse virologique à la cARV

A S24, dans la population ITT, 41/47 (87,0 %) des VIH-1/O et 65/95 (69,0 %) des VIH-1/M avaient une CVp<60 cp/mL. La différence entre les deux proportions de patients était significativement différente de 0 à 18,0 % (95 % IC : 4,7 ; 31,4). Cette différence était également statistiquement significative lorsque nous avons ajusté sur les critères d'appariement (p=0,02), mais n'était plus significative lorsque nous ajustions également sur la CVp à l'initiation (p=0,34). Les résultats étaient similaires dans la population PP.

A S96, dans la population ITT, 36/47 (76,6 %) des VIH-1/O et 69/94 (73,4 %) des VIH-1/M avaient une CVp<60 cp/mL. La différence entre les deux proportions de patients était de 3 % (IC 95 % : -11,9 ; 18,2). Cette différence n'était pas statistiquement significative, lorsque nous avons ajusté sur les critères d'appariement et sur la CVp à l'initiation (p=0,27). Les résultats étaient similaires dans la population PP.

Au cours du suivi, 7 échecs virologiques ont été observés : 2/47 (4,2 %) patients VIH-1/O et 5/94 (5,3 %) VIH-1/M. Suite à un renforcement de l'observance chez ces patients, la CVp a été de nouveau contrôlée un mois plus tard. La CVp de contrôle est devenue indétectable pour 3 patients (2 VIH-1/O et 1 VIH-1/M) et la CVp était supérieure à 3 log₁₀ cp/mL pour les 4 patients VIH-1/M, (6,1 log₁₀ cp/mL ; 5,9 log₁₀ cp/mL ; 4,4 log₁₀ cp/mL et 3,6 log₁₀ cp/mL). Conformément au protocole, un génotypage de résistance a été réalisé, mais aucune mutation de résistance n'a été identifiée, n'entraînant donc aucune modification de la cARV.

II.3.4.2. Réponse immunologique à la cARV

La proportion de patients avec un gain de CD4 de plus de 50 % entre l'initiation et S24, S48 et S96 est présentée dans le Tableau 22. A S24 et S48, la différence entre les deux groupes n'était pas significative. A S96, dans la population ITT, 29/47 (62 %), VIH-1/O et 73/94 (78 %) VIH-1/M avaient un gain de CD4 de plus de 50 % depuis l'initiation de cARV. La différence entre les deux groupes n'était pas significative, lorsque nous avons ajusté sur le critère d'appariement. Toutefois une différence en faveur des patients VIH-1/M était significative lorsque nous avons ajusté à la fois sur les critères d'appariement et sur la CVp à l'initiation (p=0,07 et p=0,01, respectivement). Dans la population PP, les différences n'étaient pas statistiquement significatives, lorsque nous avons ajusté sur les critères d'appariement d'une part et d'autre part sur les critères d'appariement et sur la CVp à l'initiation (p=0,18 et p=0,08, respectivement).

Tableau 22 : Proportion de patients avec un gain de CD4 >50 % entre l'initiation de cARV et S24, S48 et S96 en fonction du groupe de VIH

		VIH-1/O % (n/N)	VIH-1/M % (n/N)	p*	p**
S24	ITT	46% (22/47)	60% (56/94)	0,27	0,94
	PP	50% (22/44)	65% (56/86)	0,21	0,97
S48	ITT	55% (26/47)	71% (67/94)	0,11	0,36
	PP	60% (26/43)	79% (67/85)	0,08	0,29
S96	ITT	62% (29/47)	78% (73/94)	0,07	0,01
	PP	76% (29/38)	89% (73/82)	0,18	0,08

*Ajusté sur les critères d'appariement

** Ajusté sur les critères d'appariement et sur la CVp à l'inclusion

Les pentes d'évolution des CD4 des VIH-1/O et des VIH-1/M depuis l'initiation jusqu'à S96 ont été comparées avec un modèle linéaire à effets mixtes (Tableau 23).

Tableau 23 : Estimation de l'évolution des CD4 entre l'initiation de la cARV et S96 en fonction du groupe de VIH-1

Paramètres	Estimation (IC 95%)		p value**
	VIH-1/O	VIH/M	
Intercept (CD4)	+ 279,1 (+243,9; +314,3)	+269,5 (+244,6; +294,3)	0,66
Pente de progression (CD4/mois)	+8,3 (+6,7; +9,8) p* < 0,001	+10,3 (+9,2; +11,4) p* < 0,001	0,04

*p value de la comparaison de la pente à zéro

**p value de la comparaison entre les deux groupes

Le modèle estimait que la moyenne des CD4 à l'initiation était de 279,1/mm³ (IC 95 % ; 243,9 ; 314,3) pour les patients VIH-1/O et 269,6/mm³ (IC 95 % : 244,6 ; 294,3) CD4/mm³ pour les patients VIH-1/M (p=0,66). Entre l'initiation du traitement et S96, la pente des CD4 augmentait significativement dans les deux groupes. Les pentes étaient estimées à +8,3 (IC 95 % : +6,7 ; +9,8) pour les patients VIH-1/O et +10,3 (IC 95 % : +9,2 ; +11,4) CD4 /mois pour les patients VIH-1/M. Une différence statistiquement significative de +2 (+0,1 ; +3,9) CD4/mois a été estimée en faveur des VIH-1/M. En d'autres termes, le modèle prédit que les patients VIH-1/O qui initiaient un traitement avec une moyenne de 279,1 CD4/mm³ avaient en moyenne 478,3 CD4/mm³ après 96 semaines de traitement et les patients VIH-1/M initiaient un traitement avec en moyenne 269,5 CD4/mm³, avaient en moyenne 516,7 CD4/mm³ après 96 semaines de traitement.

II.3.4.3. Evènements cliniques

Parmi les 39 patients qui ont initié un traitement avec AZT+3TC+LPV/r, 9 (3 VIH-1/O et 6 VIH-1/M) ont changé de traitement pour TDF+3TC+LPV/r, suite à une anémie due à l'AZT survenue dans les 3 mois suivant l'initiation de la cARV. Un patient VIH-1/M a changé pour un traitement comprenant ABC+TDF+EFV à S48, suite à une lipodystrophie.

Pendant les 96 semaines de suivi, il y a eu 9 décès (4 (8,5 %) VIH-1/O et 5 (5,3 %) VIH-1/M). Trois décès étaient liés au VIH, 2 (4,3 %) patients VIH-1/O et 1 (1,1 %) patient VIH-1/M : deux (1 VIH-1/O et 1 VIH-1/M) suite à une tuberculose pulmonaire et 1 VIH-1/O suite à une infection généralisée (Tableau 24). Douze (8,5 %) patients étaient perdus de vue, 5 (10,6 %) VIH-1/O et 7 (7,4 %) VIH-1/M.

Tableau 24 : Nombre de patients décédés, ayant eu des évènements indésirables graves, des évènements indésirables liés au VIH

		VIH-1/O % (n/N)	VIH-1/M % (n/N)	P
Décès	Liés au VIH	4,3 % (2/47)	1,1 % (1/94)	0,26
	Autres	4,3 % (2/47)	4,3 % (4/94)	0,99
Evènements indésirables	Grade 3-4, Liés au VIH	12,8 % (6/47)	17,0 % (16/94)	0,51
	Liés au traitement	10,6 % (5/47)	5,3 % (5/94)	0,3
	Grade 3-4, Non liés au VIH	4,2 % (2/47)	3,2 % (3/94)	0,99

Pendant le suivi, 24 évènements indésirables grade 3 ou 4 selon l'échelle mise en place par l'ANRS ont été rapportés chez 22 patients, 6 (12,8 %) VIH-1/O et 16 (17,0 %) VIH-1/M.

Des évènements indésirables grade 3 ou 4 non liés au VIH ont été rapportés pour 2 (4,2 %) VIH-1/O (1 maladie de Bowen et 1 accident vasculaire cérébral ischémique) et 3 (3,2 %) VIH-1/M (1 abcès ovarien, 1 masse appendiculaire et 1 botryomycose).

Des évènements indésirables liés aux traitements ARV ont été rapportés pour 10 patients : 5 (10,6 %) VIH-1/O et 5 (5,3 %) VIH-1/M. Trois patients VIH-1/O ont eu une neuropathie périphérique et 2 ont eu une anémie biologique sévère. Parmi les patients VIH-1/M, 3 ont eu une anémie clinique sévère, 1 avait une neuropathie périphérique et un avait une lipodystrophie.

II.4. DISCUSSION

La comparaison de la réponse aux traitements de patients VIH-1/O et de patients VIH-1/M en France avaient porté sur des patients d'origine géographique diverses, ayant initié un traitement à différentes périodes et avec des combinaisons thérapeutiques hétérogènes. Afin de comparer plus précisément des patients avec des caractéristiques très proches, nous avons mis en place un essai clinique au Cameroun comparant la réponse immuno-virologique de patients infectés par un VIH-1/O appariés à des patients infectés par un VIH-1/M. Bien que la combinaison thérapeutique constituée de 2INTI+1INNTI soit dispensée en première ligne au Cameroun, la résistance naturelle aux INNTI des patients VIH-1/O nous a incité à choisir pour cette étude l'association d'ARV 2INTI+1IP/r. Ce schéma comprenant un IP/r est par ailleurs usuellement recommandé dans les pays à ressources élevées pour son efficacité et correspond à la deuxième ligne de cART au Cameroun.

Dans le cadre de cette étude, la randomisation du groupe viral n'étant pas une option envisageable, nous avons procédé à un appariement des VIH-1/O avec les VIH-1/M suivant le ratio 1:2. La comparabilité entre les deux groupes a ainsi été assurée sur les variables d'appariement (sexe, âge, taux de CD4, taux d'hémoglobine). Le calcul du nombre de sujet nécessaire, recommandait l'inclusion de 57 patients VIH-1/O et de 114 VIH-1/M pour pouvoir répondre à notre objectif de non-infériorité. Au final, l'inclusion a été possible pour 47 patients VIH-1/O et 94 patients VIH-1/M en raison d'une prévalence de l'infection VIH-1/O, plus proche de 0,6 % que de 1 % initialement prise en compte. Des ajustements de critères d'appariement ont également été nécessaires en cours d'étude pour finaliser l'appariement de tous les patients. En effet, il s'est avéré que les patients VIH-1/O avaient un taux de CD4 à l'inclusion supérieur à celui des patients VIH-1/M, pour un stade CDC clinique identique ce qui compliquait l'appariement sur les critères de CD4 et le stade CDC. Finalement, seul le critère immunologique a été conservé, ce qui explique que la moyenne des CD4 des patients VIH-1/M à l'initiation du traitement soit supérieure à ce qui est habituellement décrit dans les autres études réalisées chez des patients naïfs au Cameroun [137-139]. Ces données suggèrent que les patients infectés par un VIH-1/O seraient en meilleure forme immunologique lors de l'initiation du traitement que les patients VIH-1/M. L'absence de données de datation de la contamination pour les deux populations de l'étude ne permet cependant pas de l'affirmer.

En dehors du taux de CD4, les patients inclus dans l'étude avaient des caractéristiques similaires à celle des patients suivis au Cameroun : majoritairement des femmes, avec une moyenne d'âge supérieure à 40 ans et un taux d'hémoglobine >8g/dL [138, 139]. La différence principale entre les deux groupes était le lieu d'habitation, une proportion plus importante de patients VIH-1/O habitait en dehors de Yaoundé. Ce point est encore lié à la faible prévalence de l'infection VIH-1/O, qui a conduit à recruter des patients habitant ailleurs que dans la région de Yaoundé (Région du centre). La prévalence de l'infection VIH-1/M à Yaoundé permettait un recrutement directement sur les sites de l'étude.

Les patients inclus dans DYNAMO initiant immédiatement un traitement ARV, nous n'avons pas pu comparer l'évolution naturelle immunologique et virologique des 2 infections. Cependant, nous avons pu démontrer que la médiane de CVp à l'initiation des patients VIH-1/O étaient significativement plus basse que celle des patients VIH-1/M. Ce variant divergent présente une répllication virale plus basse de 1 log chez les patients VIH-1/O, qui associées à d'autres facteurs, pouvait expliquer une moindre transmission et une moindre diffusion de ce groupe de virus.

Cette différence majeure de CVp à l'initiation entre les groupes O et M n'a, cependant, pas d'impact majeur sur le succès virologique, en dehors d'une réponse plus rapide à S24, qui n'était plus significativement différente après ajustement sur la CVp à l'initiation. Ces résultats sont cohérents avec la comparaison de la réponse virologique faite en France entre les patients VIH-1/O et VIH-1/M qui ont initié un traitement avec 2INTI+1IP/r à partir de 2004. L'analyse avait également mis en évidence une probabilité d'être répondeur à 6 mois de traitement plus importante chez les patients VIH-1/O que chez les patients VIH-1/M, mais nous n'avions alors pas pu ajuster sur la CVp à l'initiation. Cela démontre l'impact direct d'une plus faible réplication virale à l'initiation sur le succès à court terme. Dans DYNAMO, la proportion de patients ayant une CVp indétectable n'est plus différente à S48 ou S96. Cela permet de montrer que l'association comprenant 2INTI+1IP/r n'est pas moins efficace chez les VIH-1/O que chez les VIH-1/M à S48 et donc de valider la non-infériorité. Enfin nous avons montré que plus 84% des patients continuaient à avoir une CVp indétectable après 2 ans de traitement quel que soit le groupe.

Concernant les données immunologiques, le taux médian de CD4 à l'initiation du traitement des patients VIH-1/O était de 227 CD4/mm³, valeur proche au final de celle retrouvée dans la population infectée par un VIH-1/O vivant en France (250 CD4/mm³). Du fait de l'appariement, cette médiane était similaire à celle des VIH-1/M (215 CD4/mm³), mais cette dernière était associée à une réplication plus soutenue que celle des VIH-1/O. Cette similitude du taux de CD4 associée à un niveau de réplication très différent pourrait suggérer un impact cytopathogène plus délétère de la réplication des VIH-1/O comparativement aux VIH-1/M.

En ce qui concerne la réponse immunologique aux ARV, nous avons observé en ITT une différence de la proportion de patients ayant un gain de plus de 50% de CD4 par rapport à l'initiation, en faveur des VIH-1/M. Cette différence, est également significative, lorsque l'on compare la pente de remontée des CD4 à S96, avec +2 CD4/mm³/mois en faveur du VIH-1/M. Ceci démontre qu'à succès virologique équivalent, les patients VIH-1/O restaurent leur immunité un peu moins bien que les patients VIH-1/M. Cependant, même si la pente de remontée des CD4 présente une différence significative dans notre essai, le bénéfice clinique de +48 CD4 en deux ans est probablement limité. Il n'y a d'ailleurs aucune différence en termes de survenue d'événements clinique ou de décès entre les deux groupes.

Si les résultats de notre essai nous ont permis de mieux caractériser la réponse immuno-virologique et clinique chez les patients infectés par un VIH-1/O, ils permettent surtout d'émettre des recommandations de traitement spécifique de cette infection, en particulier en

zone d'endémie. En effet, la première ligne de traitement actuellement recommandée au Cameroun et en Afrique centrale, est constituée de 2INTI+1INNTI. Or, une moins bonne réponse des patients VIH-1/O à un traitement contenant des INNTI a été démontrée *in vivo* dans ORIVAO. L'absence de dépistage spécifique de l'infection VIH-1/O qui ne peut être réalisé que par des techniques de sérotypage non disponibles en routine, associé à la résistance naturelle de ces variants aux INNTI, conduisent donc probablement à l'heure actuelle à un échappement virologique chez la plupart des patients. Cela peut aboutir à la transmission de virus résistant, comme nous l'avons démontré précédemment (chapitre I). Il apparaît donc indispensable de recommander désormais la dispensation en première ligne de l'association 2INTI+1IP/r, en attendant l'arrivée des inhibiteurs d'anti-intégrase, qui ont montré leur efficacité *in vitro* et en traitement de sauvetage [105, 140] [103].

Actuellement, les IP/r qui constituent la deuxième ligne au Cameroun, ne sont dispensés que dans les Centres de Traitement Agréés (CTA). Il y a 25 CTA au Cameroun, situés dans les plus grandes villes du pays. Les traitements de seconde ligne sont donc difficilement accessibles pour les patients vivant en zone rurale. De plus, il a été observé dans différentes études que les patients vivant en zone rurale rapportaient une mauvaise observance, directement liée aux problèmes d'approvisionnement en traitement des centres de santé situés en dehors des grandes villes du pays [138, 139]. Ces deux éléments pourraient entraîner un risque plus élevé de développer des résistances aux traitements les patients VIH-1/O vivant en zone rurale avec un accès difficile au CTA. En dehors de tout essai clinique et de toute identification préalable de l'infection VIH-1/O, il est à craindre une dispensation d'un traitement non adapté pour les patients VIH-1/O et donc la survenue d'échappement virologique.

En conclusion, cet essai unique sur une population camerounaise infectée par un variant divergent a permis de confirmer que la réponse immuno-virologique et clinique était globalement similaire à celle de la population infectée par un VIH-1/M, ayant les mêmes caractéristiques. Mais des différences significatives au niveau du taux de réplication et de la restauration immunitaire à 2 ans ont été observées. Cela pourrait être en faveur d'une physiopathologie différente entre les deux infections, qui nécessite d'être explorée. Par ailleurs, notre essai a évalué cette différence sur un suivi de 2 ans, mais il serait intéressant d'évaluer cette réponse sur une durée de suivi plus importante.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Depuis l'identification du premier patient vivant avec le VIH-1/O en 1990, quelques centaines de cas ont été décrits en Afrique (dont le Cameroun), en Europe et aux USA. La majorité de l'épidémie reste cependant circonscrite au Cameroun. Alors que l'exportation du virus en Europe date des années 1960, les raisons de la faible diffusion hors des frontières camerounaises restent à déterminer. En dehors de ce pays, c'est en France que le nombre de patients infectés est le plus important, en raison des liens historiques existant entre les deux pays et de la mise en place d'un RES-O de surveillance de l'infection.

Il a rapidement été démontré que la divergence génétique existant entre les VIH-1/O et les VIH-1/M impactait le diagnostic, le suivi et la sensibilité à certaines molécules d'ARV. La mise en place de techniques adaptées avait permis d'améliorer le diagnostic et la quantification virale des VIH-1/O. En revanche, le faible nombre de patients suivis et les informations sporadiques recueillies dans le cadre de leur suivi, n'avaient pas permis de définir les conséquences de cette divergence génétique sur l'histoire naturelle de l'infection et sur la réponse aux ARV. Ce qui a été réalisé dans ce travail.

Grâce au RES-O de surveillance français, un observatoire de la réponse immuno-virologique aux ARV (ORIVAO) a été mis en place. Il a permis de recueillir des données uniques sur la prise en charge et l'évolution immuno-virologique de 101 patients VIH-1/O dépistés en France, ce qui constitue le plus grand nombre de patients suivis à ce jour. Par la suite, la comparaison de ces données avec celles des patients VIH-1/M suivis dans le cadre de la cohorte ANRS CO09 COPANA ont permis d'établir la pertinence et l'efficacité d'une prise en charge similaire entre les VIH-1/O et les VIH-1/M en France. Cependant, si les patients infectés par le VIH-1/O suivis en France sont majoritairement camerounais, ils ne peuvent pas pour autant être assimilés aux patients vivant au Cameroun, du fait (i) d'un potentiel effet de sélection connu sous le nom de « healthy migrant effect » qui considère que seuls les patients dont l'état de santé le permet changent de pays [141] et (ii) d'une prise en charge différente en France et au Cameroun. C'est pourquoi il était nécessaire de réaliser un essai clinique au Cameroun pour comparer l'efficacité d'une même ligne de traitement entre les 2 groupes, au sein de la population vivant dans la zone d'endémie.

L'étude sur la population infectée par un VIH-1/O en France a montré que 80 % des patients VIH-1/O étaient originaires du Cameroun ou d'un autre pays d'Afrique Sub-Saharienne et que

47 % des patients français avaient des liens étroits avec le Cameroun, du fait d'un partenaire camerounais ou d'un voyage dans ce pays. Les caractéristiques des 101 patients VIH-1/O suivis dans l'observatoire en France étaient proches de celles des 47 patients VIH-1/O pris en charge au Cameroun et inclus dans DYNAMO. En effet dans les 2 études, les femmes représentaient plus de 60 % des patients, le mode de contamination majoritaire était hétérosexuel, au moment de l'initiation du traitement, les patients avaient 40 ans en médiane et un taux de CD4 compris entre 220 CD4/mm³ et 250 CD4/mm³.

Notre observatoire a constitué une opportunité unique de déterminer la progression naturelle de l'infection sans traitement, qui n'était connue qu'à travers la description de 5 patients. Nous avons ainsi pu estimer que la vitesse de décroissance des CD4 des patients VIH-1/O (30,5 CD4/mm³/an) était bien plus rapide que celle des patients VIH-2 (-9 CD4/mm³/an), mais plus lente que celle décrite chez les patients VIH-1/M, (entre -49 à -63 CD4/mm³/an) [14, 142]. La probabilité d'évoluer vers un stade SIDA 5 ans après le diagnostic de l'infection était de 17 % pour les patients VIH-1/O. Ces données suggèrent donc une pathogénicité un peu moindre de l'infection VIH-1/O comparée à celle de l'infection à VIH-1/M [18]. Les pathologies opportunistes entraînant la survenue de ce stade SIDA étaient en revanche similaires à celles décrites chez les VIH-1/M et chez les VIH-2.

Sur le plan de la réplication virale nous avons montré que la CVp médiane à l'initiation du traitement variait entre 4,1 log₁₀ cp/mL et 4,3 log₁₀ cp/mL pour les patients VIH-1/O. Ces valeurs de CVp prétraitement étaient concordantes dans ORIVAO et dans DYNAMO et une valeur similaire de CVp avant traitement avait également été décrite par Vessière *et al.* chez 18 patients VIH-1/O naïfs de traitement et suivis au Cameroun, ce qui confirme la fiabilité de nos données [69]. Cette valeur présente en médiane, une différence comprise entre 0,6 log₁₀ cp/mL et 0,8 log₁₀ cp/mL par rapport à celle retrouvée pour les patients VIH-1/M, aussi bien dans COPANA que dans DYNAMO. Toutefois la CVp des patients VIH-1/O demeurait supérieure à celle des VIH-2, qui est de moins de 3 log₁₀ cp/mL [14, 143]. Ces différences de réplication chez ces trois variants peuvent, en partie, s'expliquer par l'origine des virus. En effet, les VIH-1/M viennent du chimpanzé, les VIH-1/O du gorille et les VIH-2 du mangabey enfumé [42]. L'introduction de ces différents VIS dans l'espèce humaine a probablement nécessité des adaptations différentes pouvant se traduire par une différence de réplication. Par ailleurs, cette plus faible réplication du VIH-1/O, pourrait être un des facteurs de l'absence d'épidémie du VIH-1/O en dehors du Cameroun. Cependant, la réplication du VIH-2, bien inférieure à celle du VIH-1/O s'accompagne

d'une estimation de 1 à 2 million d'infections VIH-2 et donc d'une diffusion du VIH-2 plus importante que celle du VIH-1/O [144]. La faible répllication du VIH-1/O ne peut donc pas être la seule raison de sa moindre diffusion.

Les données recueillies dans ORIVAO nous ont permis d'évaluer pour la première fois *in vivo* la sensibilité des VIH-1/O aux INNTI. En effet, la présence de la mutation Y181C dans la transcriptase inverse, retrouvée chez 65% des patients VIH-1/O [51] laissait prévoir une moindre efficacité des combinaisons incluant cette classe, ce qui avait été démontré *in vitro* [99]. Nous avons ainsi démontré que la restauration immunitaire des patients initiant un traitement avec 2INTI+1INNTI ne progressait plus après 4 mois de traitement, ce qui n'était pas observé chez les patients initiant un traitement avec 2INTI+1IP/r. En revanche, il n'a pas été possible de confronter ces résultats immunologiques avec un échec virologique aux traitements, les données de CVp étant en nombre insuffisant. Cette moindre sensibilité à la classe des INNTI a cependant un impact limité sur la prise en charge en France, compte tenu du nombre d'antirétroviraux disponible. De plus, suivant les recommandations françaises, le traitement initié en première intention est individualisé et prend systématiquement en compte le génotypage de résistance et qui permettrait d'identifier une infection à VIH-1/O. En revanche, les INNTI font partie des molécules dispensées en première ligne de traitement ARV au Cameroun. Or dans ce pays, le diagnostic de l'infection par un VIH-1/O n'est donc pas posé au moment de l'initiation du traitement. En effet, il n'est pas disponible en routine en dehors des centres de références ou des laboratoires de recherche et le génotypage de résistance systématique ne fait pas partie des recommandations locales [145]. La dispensation de traitements comprenant des INNTI chez les patients VIH-1/O peut donc entraîner la sélection de mutations et à terme favoriser la circulation de virus présentant des mutations de résistance au sein de l'épidémie de VIH-1/O. Nous avons mis en évidence la possibilité de circulation et de diffusion de virus résistants au sein de cette population, à travers la description dans ce travail de la transmission d'un virus hautement résistant au sein d'un couple. Les conséquences de cette prise en charge au Cameroun depuis de nombreuses années, avec une première ligne de traitement ARV comprenant des INNTI, ne sont pas rapportées. La mise en place d'un observatoire du suivi de cette infection en zone d'endémie permettrait d'évaluer cette situation et d'optimiser la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Concernant l'impact de la divergence génétique entre les VIH-1/O et les VIH-1/M sur la réponse immuno-virologique, l'étude en France a permis d'analyser une prise en charge « Nord »

fondée sur de multiples lignes d'ARV, alors que l'étude au Cameroun a permis d'analyser l'efficacité d'une même ligne de traitement. Les résultats des études ont montré une bonne restauration des CD4 chez les patients VIH-1/O, similaire à celle des patients VIH-1/M. Dans DYNAMO, l'appariement entre des patients VIH-1/O à des patients VIH-1/M a permis de montrer une petite différence significative de 2 CD4 en faveur des VIH-1/M. Aucune différence de survenue d'évènement indésirable n'a été mise en évidence entre les deux groupes, suggérant un impact clinique limité. Les résultats concernant la réponse virologique étaient cohérents entre les comparaisons en France et au Cameroun. Dans les deux études, la comparaison sur la base d'un traitement comprenant 2INTI+1IP/r a démontré que la réponse virologique des VIH-1/O était plus rapide à 6 mois que celle des VIH-1/M, ceci en lien avec une CVp plus faible à l'initiation. En revanche, après 1 an de traitement, la probabilité d'être indétectable était de 83 % pour les patients VIH-1/O et 85 % pour les patients VIH-1/M suivis en France versus 81 % des patients VIH-1/O et 76 % des patients VIH-1/M suivis au Cameroun. Ceci est probablement à rapprocher d'une CVp un peu plus élevée chez les patients VIH-1/M au Cameroun (5,1 log₁₀ cp/mL) par rapport à la population VIH-1/M en France (4,7 log₁₀ cp/mL).

Notre travail a permis de démontrer que la réponse immuno-virologique était globalement similaire entre les VIH-1/M et les VIH-1/O. Ceci est d'autant plus important qu'il n'en va pas de même pour tous les variants du VIH. En effet, la comparaison de la réponse virologique entre les VIH-2 et les VIH-1/M a montré que, indépendamment de la valeur de la CVp à l'initiation, la décroissance de la CVp des VIH-2 était significativement plus lente que celle des VIH-1/M [14]. Cette moindre décroissance s'accompagnait d'une remontée des CD4 des patients VIH-2 significativement plus faible de 25 CD4/mm³ par an, que celle des VIH-1/M [142]. Il n'y avait pas d'explication à cette différence de cinétique, liée probablement aux caractéristiques intrinsèques du virus. Cette différence de réponse entre les VIH-2 et les VIH-1/M a entraîné l'émission de recommandations spécifiques pour la prise en charge des patients VIH-2. La nécessité de faire de même pour les patients infectés par un VIH-1/O est à discuter. En effet, l'observatoire a permis de mettre en évidence que la prise en charge des VIH-1/O, suivant les recommandations établies pour les VIH-1/M en France, était très efficace. Les patients toujours suivis en 2007 avaient une médiane de CD4 à la dernière visite d'environ 500 CD4/mm³ et 87 % des patients suivis depuis plus de 6 mois avaient une CV<40 cp/mL. Cette proportion de patients avec une CVp indétectable était de 90,5 %, lorsque le traitement en cours incluait un inhibiteur d'intégrase.

En conclusion, à l'ère du traitement universel, nous avons montré que la dispensation des lignes de traitement actuellement recommandées en France et en Europe, pourrait permettre de traiter les patients sans avoir à identifier préalablement la présence d'un VIH-1/O. Ceci est actuellement inenvisageable en zone d'endémie, où les INNTI sont dispensés en première intention. Nos résultats en France et au Cameroun ont montré que le traitement, dit de deuxième ligne au Cameroun, avait une efficacité similaire chez les VIH-1/O et chez les patients VIH-1/M. Ce traitement doit donc constituer une première ligne incontournable pour les patients VIH-1/O suivis au Cameroun, tant que les inhibiteurs d'intégrase ne sont pas disponibles dans le pays, la dispensation du dolutegravir en première ligne de traitement ayant été récemment recommandée par l'OMS. Cependant, les résultats récents d'évaluation de la sensibilité des souches VIH-1/O aux inhibiteurs d'intégrase [103], ainsi qu'une étude en cours sur le fostemsavir, un nouvel inhibiteur d'entrée, ont montré que la divergence des VIH-1/O pouvait toujours avoir un impact sur la sensibilité aux ARV. Une vigilance particulière demeurera donc nécessaire lors de l'initiation d'un traitement ARV comprenant de nouvelles molécules, dont l'efficacité devra être évaluée au préalable, au moins *in vitro* chez les patients VIH-1/O.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* **1983**; 220(4599): 868-71.
2. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *The New England journal of medicine* **1981**; 305(24): 1425-31.
3. Schupbach J, Popovic M, Gilden RV, Gonda MA, Sarngadharan MG, Gallo RC. Serological analysis of a subgroup of human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS. *Science* **1984**; 224(4648): 503-5.
4. Brun-Vezinet F, Rouzioux C, Barre-Sinoussi F, et al. Detection of IgG antibodies to lymphadenopathy-associated virus in patients with AIDS or lymphadenopathy syndrome. *Lancet* **1984**; 1(8389): 1253-6.
5. Montagnier L, Chermann JC, Barre-Sinoussi F, et al. Lymphadenopathy associated virus and its etiological role in AIDS. *Princess Takamatsu Symp* **1984**; 15: 319-31.
6. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* **1984**; 312(5996): 767-8.
7. ONUSIDA. Fiche d'information - Dernière statistiques sur l'état de l'épidémie de sida. **2017**.
8. UNAIDS. Global AIDS update 2016. **2016**.
9. ONUSIDA. Journée mondiale de lutte contre le SIDA, le sida en chiffre. **2015**.
10. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, recommandations du groupe d'experts, **2017**.
11. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. *MMWR Recomm Rep* **2008**; 57(RR-10): 1-12.
12. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* **2015**; 1: 15035.
13. Troude P, Chaix ML, Tran L, et al. No evidence of a change in HIV-1 virulence since 1996 in France. *AIDS* **2009**; 23(10): 1261-7.
14. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS* **2008**; 22(4): 457-68.
15. Lyles CM, Dorrucchi M, Vlahov D, et al. Longitudinal human immunodeficiency virus type 1 load in the italian seroconversion study: correlates and temporal trends of virus load. *The Journal of infectious diseases* **1999**; 180(4): 1018-24.
16. Pantazis N, Morrison C, Amornkul PN, et al. Differences in HIV natural history among African and non-African seroconverters in Europe and seroconverters in sub-Saharan Africa. *PLoS One* **2012**; 7(3): e32369.
17. Cori A, Pickles M, van Sighem A, et al. CD4+ cell dynamics in untreated HIV-1 infection: overall rates, and effects of age, viral load, sex and calendar time. *AIDS* **2015**; 29(18): 2435-46.
18. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* **2000**; 355(9210): 1131-7.
19. ONUSIDA. 90-90-90 Une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du sida, **2014**.
20. Nielsen MH, Pedersen FS, Kjems J. Molecular strategies to inhibit HIV-1 replication. *Retrovirology* **2005**; 2: 10.
21. Barre-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol* **2013**; 11(12): 877-83.
22. Tseng A, Seet J, Phillips EJ. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: challenges, triumphs and the promise of the future. *Br J Clin Pharmacol* **2015**; 79(2): 182-94.
23. Ruane PJ, DeJesus E. New nucleoside/nucleotide backbone options: a review of recent studies. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* **2004**; 37 Suppl 1: S21-9.
24. Masho SW, Wang CL, Nixon DE. Review of tenofovir-emtricitabine. *Ther Clin Risk Manag* **2007**; 3(6): 1097-104.
25. Cain LE, Logan R, Robins JM, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Annals of internal medicine* **2011**; 154(8): 509-15.
26. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* **2009**; 373(9672): 1352-63.

27. Law MG, Achhra A, Deeks SG, et al. Clinical and demographic factors associated with low viral load in early untreated HIV infection in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV medicine* **2015**; 16 Suppl 1: 37-45.
28. Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *The New England journal of medicine* **2015**; 373(9): 808-22.
29. Dormont J. Prise en charge des personnes atteintes par le VIH, recommandations du groupe d'experts. **1996**.
30. Delfraissy JF. Prise en charge des personnes infectées par le VIH, recommandations du groupe d'experts **2002**.
31. Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, recommandations du groupe d'experts, **2006**.
32. Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, recommandations du groupe d'experts, **2008**.
33. Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, recommandations du groupe d'experts, **2010**.
34. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, recommandations du groupe d'experts. **2013**.
35. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *International journal of epidemiology* **2012**; 41(2): 433-45.
36. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* **2007**; 370(9585): 407-13.
37. Touloumi G, Pantazis N, Chaix ML, et al. Virologic and immunologic response to cART by HIV-1 subtype in the CASCADE collaboration. *PLoS One* **2013**; 8(7): e71174.
38. Henrickson RV, Maul DH, Osborn KG, et al. Epidemic of acquired immunodeficiency in rhesus monkeys. *Lancet* **1983**; 1(8321): 388-90.
39. Daniel MD, Letvin NL, King NW, et al. Isolation of T-cell tropic HTLV-III-like retrovirus from macaques. *Science* **1985**; 228(4704): 1201-4.
40. Peeters M, Honore C, Huet T, et al. Isolation and partial characterization of an HIV-related virus occurring naturally in chimpanzees in Gabon. *AIDS* **1989**; 3(10): 625-30.
41. Etienne LP, M. Origine du VIH, une réussite émergente. *Virologie* **2010**; 14(3): 171-84.
42. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2011**; 1(1): a006841.
43. Peeters M, Cournaud V, Abela B, et al. Risk to human health from a plethora of simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat. *Emerging infectious diseases* **2002**; 8(5): 451-7.
44. D'Arc M, Ayouba A, Esteban A, et al. Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2015**; 112(11): E1343-52.
45. Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science* **2006**; 313(5786): 523-6.
46. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* **1998**; 391(6667): 594-7.
47. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* **2008**; 455(7213): 661-4.
48. Vidal N, Peeters M, Mulanga-Kabeya C, et al. Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M genetic diversity in the Democratic Republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in Central Africa. *Journal of virology* **2000**; 74(22): 10498-507.
49. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* **2014**; 346(6205): 56-61.
50. Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS* **2011**; 25(5): 679-89.
51. Leoz M, Feyertag F, Kfutwah A, et al. The Two-Phase Emergence of Non Pandemic HIV-1 Group O in Cameroon. *PLoS Pathog* **2015**; 11(8): e1005029.
52. Gilbert MT, Rambaut A, Wlasiuk G, Spira TJ, Pitchenik AE, Worobey M. The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2007**; 104(47): 18566-70.
53. De Leys R, Vanderborcht B, Vanden Haesevelde M, et al. Isolation and partial characterization of an unusual human immunodeficiency retrovirus from two persons of west-central African origin. *J Virol* **1990**; 64(3): 1207-16.
54. Gurtler LG, Hauser PH, Eberle J, et al. A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J Virol* **1994**; 68(3): 1581-5.

55. Charneau P, Borman AM, Quillent C, et al. Isolation and envelope sequence of a highly divergent HIV-1 isolate: definition of a new HIV-1 group. *Virology* **1994**; 205(1): 247-53.
56. Jonassen TO, Stene-Johansen K, Berg ES, et al. Sequence analysis of HIV-1 group O from Norwegian patients infected in the 1960s. *Virology* **1997**; 231(1): 43-7.
57. Hooper E. Sailors and star-bursts, and the arrival of HIV. *BMJ* **1997**; 315(7123): 1689-91.
58. Peeters M, Gueye A, Mboup S, et al. Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa. *AIDS* **1997**; 11(4): 493-8.
59. Liegeois F, Boue V, Butel C, et al. HIV type-1 group O infection in Gabon: low prevalence rate but circulation of genetically diverse and drug-resistant HIV type-1 group O strains. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2013**; 29(7): 1085-90.
60. Heyndrickx L, Alary M, Janssens W, Davo N, van der Groen G. HIV-1 group O and group M dual infection in Benin. *Lancet* **1996**; 347(9005): 902-3.
61. Songok EM, Libondo DK, Rotich MC, Oogo SA, Tukei PM. Surveillance for HIV-1 subtypes O and M in Kenya. *Lancet* **1996**; 347(9016): 1700.
62. Kane CT, Montavon C, Toure MA, et al. Full-length genome sequencing of HIV type 1 group O viruses isolated from a heterosexual transmission cluster in Senegal. *AIDS research and human retroviruses* **2001**; 17(12): 1211-6.
63. Leoz MDO, F. Plantier, JC. Origine, diffusion et évolution des VIH-1 de groupe O. *Virologie* **2017**; 21((1)): 27-38.
64. Enquête Démographique et de Santé à Indicateurs Multiples (EDS-IV). Cameroun, **2011**.
65. Eboko F, Abé C, Laurent C. Accès décentralisé au traitement du VIH/SIDA. paris, France, **2010**.
66. Ayouba A, Mauclere P, Martin PM, et al. HIV-1 group O infection in Cameroon, 1986 to 1998. *Emerg Infect Dis* **2001**; 7(3): 466-7.
67. De Oliveira F, Mourez T, Vessiere A, et al. Multiple HIV-1/M + HIV-1/O dual infections and new HIV-1/MO inter-group recombinant forms detected in Cameroon. *Retrovirology* **2017**; 14(1): 1.
68. Villabona-Arenas CJ, Domyeum J, Mouacha F, et al. HIV-1 group O infection in Cameroon from 2006 to 2013: Prevalence, genetic diversity, evolution and public health challenges. *Infect Genet Evol* **2015**; 36: 210-6.
69. Vessiere A, Rousset D, Kfutwah A, et al. Diagnosis and monitoring of HIV-1 group O-infected patients in Cameroun. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2010**; 53(1): 107-10.
70. **!!! INVALID CITATION !!!**
71. Rodes B, de Mendoza C, Rodgers M, et al. Treatment response and drug resistance in patients infected with HIV type 1 group O viruses. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2005**; 21(7): 602-7.
72. Soriano V, Gutierrez M, Garcia-Lerma G, et al. First case of HIV-1 group O infection in Spain. *Vox Sang* **1996**; 71(1): 66.
73. Mourez T, Simon F, Plantier JC. Non-M variants of human immunodeficiency virus type 1. *Clin Microbiol Rev* **2013**; 26(3): 448-61.
74. Quinones-Mateu ME, Albright JL, Mas A, Soriano V, Arts EJ. Analysis of pol gene heterogeneity, viral quasispecies, and drug resistance in individuals infected with group O strains of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of virology* **1998**; 72(11): 9002-15.
75. Depatureaux A, Leoz M, De Oliveira F, et al. [Specific diagnosis and follow-up of HIV-1 group O infection: RES-O data]. *Med Mal Infect* **2010**; 40(12): 669-76.
76. Prevention CfDca. identification of HIV-1 group O infection -- Los Angeles County, California CDC, *MMWR* **1996**; 45((26)): 561-5.
77. Buckheit RW, 3rd, Sexauer SB, Sedaghat AR, et al. Long-term control of viral replication in a Group O, human immunodeficiency virus type 1-infected individual. *AIDS research and human retroviruses* **2014**; 30(6): 511-3.
78. Loussert-Ajaka I, Ly TD, Chaix ML, et al. HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. *Lancet* **1994**; 343(8910): 1393-4.
79. Simon F, Ly TD, Baillou-Beaufils A, et al. Sensitivity of screening kits for anti-HIV-1 subtype O antibodies. *AIDS* **1994**; 8(11): 1628-9.
80. Aghokeng AF, Mpoudi-Ngole E, Dimodi H, et al. Inaccurate diagnosis of HIV-1 group M and O is a key challenge for ongoing universal access to antiretroviral treatment and HIV prevention in Cameroon. *PLoS One* **2009**; 4(11): e7702.
81. Zouhair S, Roussin-Bretagne S, Moreau A, et al. Group o human immunodeficiency virus type 1 infection that escaped detection in two immunoassays. *Journal of clinical microbiology* **2006**; 44(2): 662-5.
82. Henquell C, Jacomet C, Antoniotti O, et al. Difficulties in diagnosing group o human immunodeficiency virus type 1 acute primary infection. *Journal of clinical microbiology* **2008**; 46(7): 2453-6.
83. Gautheret-Dejean A, Mesmin-Poho S, Birguel J, Lemee V, Huraux JM, Plantier JC. Unequal detection of HIV type 1 group O infection by simple rapid tests. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2008**; 46(12): 1936-7.

84. Plantier JC, Djemai M, Lemee V, et al. Census and analysis of persistent false-negative results in serological diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 group O infections. *Journal of clinical microbiology* **2009**; 47(9): 2906-11.
85. de Baar MP, Janssens W, de Ronde A, et al. Natural residues versus antiretroviral drug-selected mutations in HIV type 1 group O reverse transcriptase and protease related to virological drug failure in vivo. *AIDS research and human retroviruses* **2000**; 16(14): 1385-94.
86. Ernest I, Alexandre I, Zammato N, et al. Quantitative assay for group M (subtype A-H) and group O HIV-1 RNA detection in plasma. *J Virol Methods* **2001**; 93(1-2): 1-14.
87. Plantier JC, Gueudin M, Damond F, Braun J, Mauclore P, Simon F. Plasma RNA quantification and HIV-1 divergent strains. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* **2003**; 33(1): 1-7.
88. Gueudin M, Plantier JC, Damond F, Roques P, Mauclore P, Simon F. Plasma viral RNA assay in HIV-1 group O infection by real-time PCR. *J Virol Methods* **2003**; 113(1): 43-9.
89. Gueudin M, Lemee V, Ferre V, et al. Virologic diagnosis and follow-up of children born to mothers infected by HIV-1 group O. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* **2004**; 36(1): 639-41.
90. Gueudin M, Leoz M, Lemee V, et al. A new real-time quantitative PCR for diagnosis and monitoring of HIV-1 group O infection. *Journal of clinical microbiology* **2012**; 50(3): 831-6.
91. Gueudin M, Baron A, Alessandri-Gradt E, et al. Performance Evaluation of the New HIV-1 Quantification Assay, Xpert HIV-1 Viral Load, on a Wide Panel of HIV-1 Variants. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* **2016**; 72(5): 521-6.
92. Sire JM, Vray M, Merzouk M, et al. Comparative RNA quantification of HIV-1 group M and non-M with the Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 v2.0 and Abbott Real-Time HIV-1 PCR assays. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* **2011**; 56(3): 239-43.
93. Nkengasong JN, Franssen K, Willems B, et al. Virologic, immunologic, and clinical follow-up of a couple infected by the human immunodeficiency virus type one, group O. *J Med Virol* **1997**; 51(3): 202-9.
94. Janssens W, Nkengasong J, Heyndrickx L, et al. Inpatient variability of HIV type 1 group O AN70 during a 10-year follow-up. *AIDS research and human retroviruses* **1999**; 15(15): 1325-32.
95. Swanson P, de Mendoza C, Joshi Y, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genetic diversity on performance of four commercial viral load assays: LCx HIV RNA Quantitative, AMPLICOR HIV-1 MONITOR v1.5, VERSANT HIV-1 RNA 3.0, and NucliSens HIV-1 QT. *J Clin Microbiol* **2005**; 43(8): 3860-8.
96. Rayfield MA, Sullivan P, Bandea CI, et al. HIV-1 group O virus identified for the first time in the United States. *Emerg Infect Dis* **1996**; 2(3): 209-12.
97. Agut H, Candotti D, Rabanel B, et al. Isolation of atypical HIV-1-related retrovirus from AIDS patient. *Lancet* **1992**; 340(8820): 681-2.
98. Descamps D, Collin G, Loussert-Ajaka I, Saragosti S, Simon F, Brun-Vezinet F. HIV-1 group O sensitivity to antiretroviral drugs. *AIDS* **1995**; 9(8): 977-8.
99. Descamps D, Collin G, Letourneur F, et al. Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents: in vitro phenotypic and genotypic analyses. *Journal of virology* **1997**; 71(11): 8893-8.
100. Depatureaux A, Charpentier C, Leoz M, et al. Impact of HIV-1 group O genetic diversity on genotypic resistance interpretation by algorithms designed for HIV-1 group M. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2011**; 56(2): 139-45.
101. Tuillon E, Gueudin M, Lemee V, et al. Phenotypic susceptibility to nonnucleoside inhibitors of virion-associated reverse transcriptase from different HIV types and groups. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2004**; 37(5): 1543-9.
102. Briz V, Garrido C, Poveda E, et al. Raltegravir and etravirine are active against HIV type 1 group O. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2009**; 25(2): 225-7.
103. Alessandri-Gradt E, Collin G, Tourneroc A, et al. HIV-1 Non-Group M Phenotypic Susceptibility to Integrase Strand Transfer Inhibitors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2017**; (In press).
104. Poveda E, Barreiro P, Rodes B, Soriano V. Enfuvirtide is active against HIV type 1 group O. *AIDS research and human retroviruses* **2005**; 21(6): 583-5.
105. 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 Res Hum Retroviruses* **2013**; 29(1): 1-3.
106. Depatureaux A, Leoz M, Le Moal G, et al. Raltegravir-based regimens are effective in HIV-1 group O-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2012**; 61(1): e1-3.
107. Bennett DE, Myatt M, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks CF. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antivir Ther* **2008**; 13 Suppl 2: 25-36.
108. Lundgren J. Guidelines 7.1: European AIDS Clinical Society (EACS), **2014**.

109. Weinstock HS, Zaidi I, Heneine W, et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naive HIV-1-infected persons in 10 US cities. *J Infect Dis* **2004**; 189(12): 2174-80.
110. Vercauteren J, Wensing AM, van de Vijver DA, et al. Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *J Infect Dis* **2009**; 200(10): 1503-8.
111. Assoumou L, Descamps D, Yerly S, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load >50 copies/mL in 2009: a French nationwide study. *J Antimicrob Chemother* **2013**; 68(6): 1400-5.
112. Charpentier C, Visseaux B, Benard A, et al. Transmitted drug resistance in French HIV-2-infected patients. *AIDS* **2013**; 27(10): 1671-4.
113. Rhee SY, Kantor R, Katzenstein DA, et al. HIV-1 pol mutation frequency by subtype and treatment experience: extension of the HIVseq program to seven non-B subtypes. *AIDS* **2006**; 20(5): 643-51.
114. Shafer RW, Jung DR, Betts BJ. Human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and protease mutation search engine for queries. *Nat Med* **2000**; 6(11): 1290-2.
115. Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One* **2009**; 4(3): e4724.
116. Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M, Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol Biol Evol* **2011**; 28(10): 2731-9.
117. Descamps D, Assoumou L, Chaix ML, et al. National sentinel surveillance of transmitted drug resistance in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in France over a decade: 2001-2011. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **2013**; 68(11): 2626-31.
118. Hofstra LM, Sauvageot N, Albert J, et al. Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2016**; 62(5): 655-63.
119. 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. 9th IAS conference on HIV science. Paris, France, **2017**.
120. Aghokeng AF, Kouanfack C, Laurent C, et al. Scale-up of antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa is accompanied by increasing HIV-1 drug resistance mutations in drug-naïve patients. *AIDS* **2011**; 25(17): 2183-8.
121. Markowitz M, Mohri H, Mehandru S, et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *Lancet* **2005**; 365(9464): 1031-8.
122. Ruelle J, Roman F, Vandebroucke AT, et al. Transmitted drug resistance, selection of resistance mutations and moderate antiretroviral efficacy in HIV-2: analysis of the HIV-2 Belgium and Luxembourg database. *BMC Infect Dis* **2008**; 8: 21.
123. Barin F, Plantier JC, Brand D, et al. Human immunodeficiency virus serotyping on dried serum spots as a screening tool for the surveillance of the AIDS epidemic. *Journal of medical virology* **2006**; 78 Suppl 1: S13-8.
124. Simon F, Souquiere S, Damond F, et al. Synthetic peptide strategy for the detection of and discrimination among highly divergent primate lentiviruses. *AIDS research and human retroviruses* **2001**; 17(10): 937-52.
125. Kumar S, Stecher G, Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets. *Mol Biol Evol* **2016**; 33(7): 1870-4.
126. Carre N, Deveau C, Belanger F, et al. Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. SEROCO Study Group. *AIDS* **1994**; 8(6): 797-802.
127. Lewden C, Thiebaut R, Boufassa F, et al. Comparison of early CD4 T-cell count in HIV-1 seroconverters in Cote d'Ivoire and France: the ANRS PRIMO-CI and SEROCO cohorts. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* **2010**; 53(2): 260-5.
128. Drylewicz J, Eholie S, Maiga M, et al. First-year lymphocyte T CD4+ response to antiretroviral therapy according to the HIV type in the IeDEA West Africa collaboration. *AIDS* **2010**; 24(7): 1043-50.
129. Mary-Krause M, Grabar S, Lievre L, et al. Cohort Profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *International journal of epidemiology* **2014**; 43(5): 1425-36.
130. Krastinova E, Seng R, Yeni P, et al. Is clinical practice concordant with the changes in guidelines for antiretroviral therapy initiation during primary and chronic HIV-1 infection? The ANRS PRIMO and COPANA cohorts. *PLoS One* **2013**; 8(8): e71473.
131. Immunological and virological response to antiretroviral treatment in migrant and native men and women in Western Europe; is benefit equal for all? *HIV medicine* **2018**; 19(1): 42-8.
132. Seng R, Ghislain M, Girard PM, et al. Sub-Saharan African migrants have slower initial CD4+ cell recovery after combined antiretroviral treatment initiation than French natives. *AIDS* **2017**; 31(9): 1323-32.
133. Geretti AM, Harrison L, Green H, et al. Effect of HIV-1 subtype on virologic and immunologic response to starting highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2009**; 48(9): 1296-305.

134. Chaix ML, Seng R, Frange P, et al. Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in patients in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2013**; 56(6): 880-7.
135. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* **2009**; 23(13): 1679-88.
136. Stirrup OT, Copas AJ, Phillips AN, et al. Predictors of CD4 cell recovery following initiation of antiretroviral therapy among HIV-1 positive patients with well-estimated dates of seroconversion. *HIV medicine* **2017**.
137. Laurent C, Kouanfack C, Laborde-Balen G, et al. Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* **2011**; 11(11): 825-33.
138. Zoufaly A, Jochum J, Hammerl R, et al. Virological failure after 1 year of first-line ART is not associated with HIV minority drug resistance in rural Cameroon. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **2015**; 70(3): 922-5.
139. Boulle C, Guichet E, Kouanfack C, et al. Virologic Failure and Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance in Rural Cameroon With Regard to the UNAIDS 90-90-90 Treatment Targets. *Open Forum Infect Dis* **2016**; 3(4): ofw233.
140. Depatureaux A, Mesplede T, Quashie P, et al. HIV-1 Group O Resistance Against Integrase Inhibitors. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* **2015**; 70(1): 9-15.
141. Jarrin I, Pantazis N, Gill MJ, et al. Uptake of combination antiretroviral therapy and HIV disease progression according to geographical origin in seroconverters in Europe, Canada, and Australia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2012**; 54(1): 111-8.
142. Wittkop L, Arsandaux J, Trevino A, et al. CD4 cell count response to first-line combination ART in HIV-2+ patients compared with HIV-1+ patients: a multinational, multicohort European study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **2017**; 72(10): 2869-78.
143. Matheron S, Pueyo S, Damond F, et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients: the French ANRS cohort. *AIDS* **2003**; 17(18): 2593-601.
144. Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, Charpentier C. Hiv-2 molecular epidemiology. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases* **2016**; 46: 233-40.
145. Directives nationales de prévention et de prise en charge au Cameroun. **2014**.

ANNEXES

Annexe 1: Correspondance

“First report of transmission of a highly resistant strain of HIV-1 group O”

Correspondence

AIDS 2016, 30:2565–2570

First report of transmission of a highly resistant strain of HIV-1 group O

Antiretroviral (ARV) drug resistance is associated with HIV virological escape. WHO recommends surveillance of resistance mutations in ARV-naïve patients to estimate the prevalence and rates of viruses with transmitted drug resistance evolution (TDR) [1]. Prevalence studies on TDR among pandemic HIV-1 group M (HIV-1/M) are common [1–4]; more recently, work focusing on HIV-2 has shown a 5% prevalence of TDR [5].

No data are available on TDR for the divergent HIV-1 group O (HIV-1/O). HIV-1/O infection is endemic in Cameroon [6,7], and found sporadically outside [6,8–11]. In France, the RES-O network that monitors the dynamics of this infection [12] has identified 143 patients since the first case was reported in 1992.

As a result of treatment accessibility in Cameroon since 2007, the numerous drugs available in France, and the strong links between these two countries, we can hypothesize that HIV-1/O resistant viruses may circulate in these countries and be transmitted, as previously described for HIV-1/M and HIV-2 [4,5]. Indeed, in Cameroon, first-line combined antiretroviral therapy (cART) contained two nucleosidic reverse transcriptase inhibitor (NRTI) and one non-NRTI (NNRTI). As HIV-1/Os are considered naturally resistant to NNRTI, those patients treated were thereby exposed to two effective drug therapies, which could favour the emergence of resistant viruses. As a result of more limited therapeutic options for HIV-1/O [11], it is essential to identify such viruses for appropriate first-line cART management.

The aim of our study was to perform a molecular survey of viruses with TDR in ARV-naïve HIV-1/O-infected patients living in France.

Resistance sequences for protease and reverse transcriptase regions were obtained, as previously described [12], for 41 patients HIV-1/O positive before cART initiation.

According to the lists of mutations described for HIV-1/M by the Agence nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS), the International Antiviral Society (IAS)-USA, the Stanford database [13,14], and the WHO [15], and to HIV-1/O and HIV-1/M natural polymorphisms previously described [12], we considered a list of six Transmitted Resistance Mutations (TRM) in resistance sequences for protease and four in reverse transcriptase. They were found in three resistance

sequences for protease (7.1%) and in only one reverse transcriptase (2.4%) sequence and corresponded to three patients, leading to a TRM prevalence of 7.3% (confidence interval 95%: 2.72–16.5). Two of these patients had viruses with a single mutation, F53Y or A71I, in resistance sequences for protease, and none in reverse transcriptase.

The other TRM (resistance mutations for protease: M46V, I54V, I84V, L90M, and reverse transcriptase: D67N, T69N, G190A, K219Q) corresponded to a unique sequence in one patient (RBF218); the complete resistance profile of the strain led to resistance or partial resistance to multiple drugs (Fig. 1a). This man was married to RBF132, who had received 11 different ARV lines before her husband was diagnosed HIV-1/O positive in 08/2010. Her different drug regimens, associated with uncontrolled replication, led to sequential selection of many drug mutations, objectified by resistance genotyping (Fig. 1a and b). Analysis of her sequential genotyping data available before and after the RBF218's HIV-1/O diagnosis, and of phylogenetic relationships between strains of both patients, confirmed transmission of resistant virus to her partner (Fig. 1a–c). As the pattern was identical from April 2004 to August 2007 (data not shown), the resistant strain could have been transmitted between 2004 and 2008, consistent with the high level of replication during this period (Fig. 1b). Presence of numerous mixed populations in RBF132's sample in August 2010 (Fig. 1a), and evolution to wild virus, in the last sample of 2012 (Fig. 1a) are in favour of this hypothesis. At time of diagnosis, RBF218 was classified as Center for Disease Control C AIDS clinical category and had a CD4⁺ cell count of 415/μl; his virus was highly replicative (4.8 log₁₀ copies/ml with RealTime HIV-1 assay, Abbott), validating the transmissibility potential of even highly mutated HIV-1/O-resistant viruses. Therapeutic management of the recipient patient was complicated because of resistance to different classes. Treatment was initiated immediately in September 2010 with lamivudine + abacavir + darunavir/ritonavir, but the patient left for Cameroon soon after and died in February 2011 of unknown reasons. The question arose of a higher virulence of the strain, but was not possible to prove because of short follow-up.

In conclusion, our data showed a prevalence of TRM of 7.3% among the HIV-1/O-positive patients in France; but the very small population here leads to a difficult comparison with data found for HIV-1/M or HIV-2.

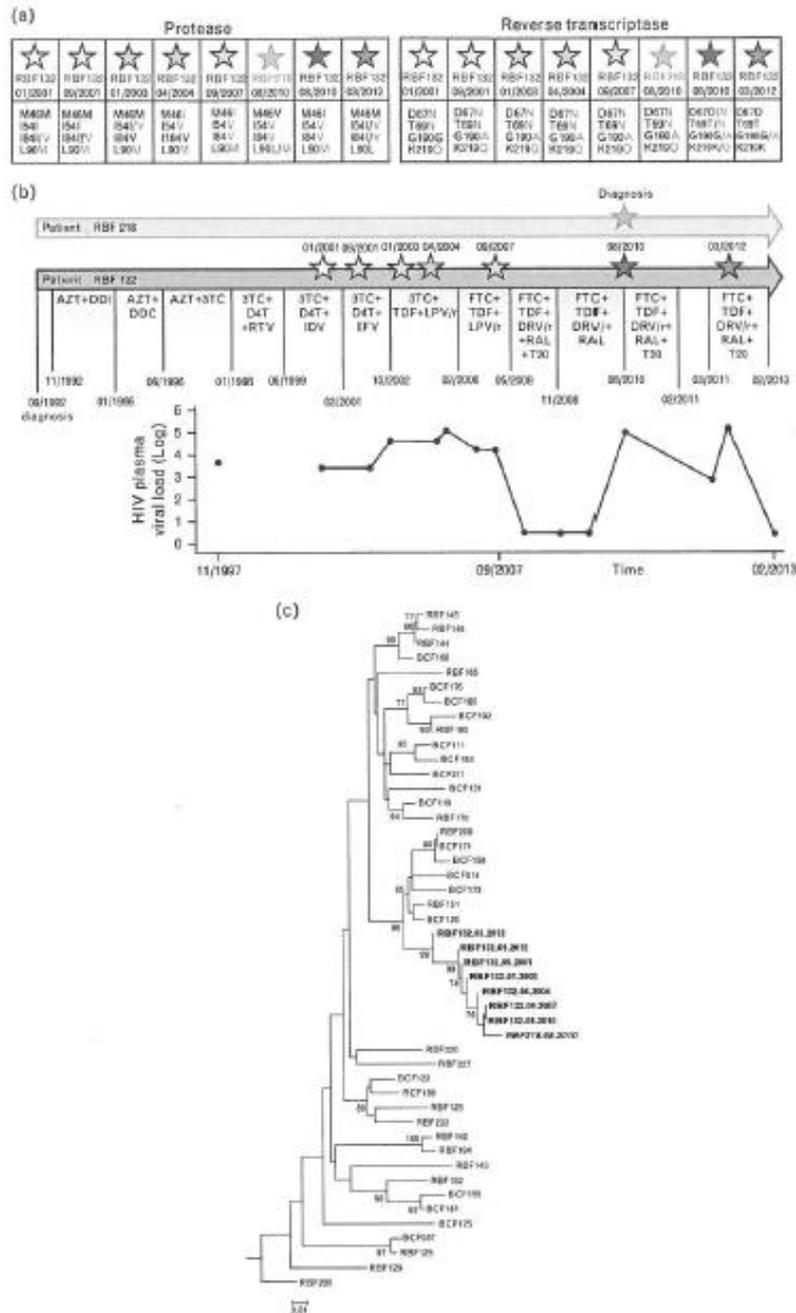


Fig. 1. Genotypic, therapeutic, and phylogenetic data of patient RBF132 and patient RBF218. (a) Transmitted resistance mutations observed in RBF218 sample in August 2010 and mutations found in RBF132 samples in January 2001, September 2001, January 2003, April 2004, September 2007, August 2010, and March 2012; these mutations were defined according to the lists described for HIV-1/M by the ANRS (<http://www.hivfrenchresistance.org/2015/Algo-sep-2015.pdf>), the IAS-USA (<https://www.iasusa.org/tam/article/update-drug-resistance-mutations-hiv-1-march-2013>), the Stanford database [13,14], and the WHO [15]. According to the ANRS and Stanford resistance algorithms defined in 2015, the RB218's resistance profile led to resistance or partial resistance against atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, didanosine, stavudine, zidovudine, efavirenz, etravirine, nevirapine, and rilpivirine. (b) The different ART regimens of patient RBF132 received

Among them, we found a treatment-naïve patient presenting a multidrug-resistant strain as described for HIV-1/M and HIV-2 [16,17]. These data support the need of performing pre-cART resistance analysis in HIV-1/O-infected patients, especially in patients whose partner is treated with cART.

Acknowledgements

We wish to thank all the staff of the Laboratory of Virology at Rouen University Hospital, and Professor Diane Descamps for her helpful insights and comments on this manuscript. We are indebted to all the physicians and biologists involved in the identification and surveillance of HIV-1/O infections for the RES-O network.

We are grateful to Nikki Sabourin-Gibbs, Rouen University Hospital, for writing assistance and review of the manuscript in English.

Clinical investigators and virological investigators of the French RES-O:

Dr J. Chennebault, Dr P. Fialaire, and Dr H. Le Guillou-Guillemette (Angers)

Dr J. Gaillat and Dr B. Chanzy (Annecy)

Dr P. Genet, Dr V. Daneluzzi, and Dr L. Courdavault (Argenteuil/Nanterre)

Dr R. Fior (Béclère)

Dr C. Chirouze and Dr D. Bettinger (Besançon)

Professor P. Yeni, Dr R. Landman, Dr U. Colasante, Dr X. Duval, Dr C. Rioux, and Dr F. Damond (Bichat)

Dr B. Masquelier (Bordeaux)

Dr C. Dupont (Boulogne-Billancourt)

Dr G. Otterbein (Bry-sur-Marne)

Dr C. Henquell (Clermont-Ferrand)

Dr F. Cordonnier, Dr M. Bloch, and Dr H. Ichou (Colombes)

Professor Y. Levy, Professor J-D Lelievre, Dr A-S Lascaux-Cametez, and Dr G. Melica-Gregoire,

Dr S. Dominguez, Professor J-M Pawlotsky, and Dr M. Bouvier-Alias (Créteil)

Dr A. Waldner and Professor P. Pothier (Dijon)

Dr J-P. Pathe and Dr B. Olivier (Évreux)

Dr D. Zucman, Dr C. Majerholm, and Professor D. Vignon (Foch)

Dr M. Wirdein (La Pitié Salpêtrière)

Dr J. Ceccaldi (Libourne)

Dr T. Lambolez and Dr P. Barbut (Longjumeau)

Dr I. Poizot-Martin and Dr C. Tamalet (Marseille)

Dr M. Echard (Montfermeil)

Dr L. Rafenne and Dr F-X. Huchet (Montsouris)

Dr G. Beck-Wirth and Dr J-M. Delarbre (Mulhouse)

Professor V. Ferre and Dr E. Garnier (Nantes)

Dr J-M. Descamps, Dr P. Deleplanque (Niort)

Dr G. Le Moal and Dr G. Giraudeau (Poitiers)

Dr P. Castiel and Dr A. SI-Mohamed (Pompidou),

Dr P. Perfezou and Dr I. Dorval (Quimper),

Dr J-L Berger, Dr C Rouger, Dr C Strady, and Dr V. Brodard (Rcims)

Fig. 1 (Continued)

during her follow-up are represented according to time. The stars represent the date of genotypic resistance tests for the two patients. Viral loads were obtained from samples collected in November 1997, January 2001, December 2001, October 2002, June 2004, January 2006, April 2007, September 2007, June 2008, November 2008, February 2010, August 2010, March 2011, March 2012, and February 2013. (c) Maximum likelihood tree representing the phylogenetic relationships between sequences available for RBF132 and RBF218. The phylogenetic relationships between 39 HIV-1/O *pol* protease and partial RT sequences (987 nucleotides) and sequences (in bold) obtained in RBF132 samples (January 2001, September 2001, January 2003, April 2004, September 2007, August 2010, and March 2012) and in RBF218 sample (August 2010) were investigated by inferring a maximum likelihood tree with a GTR + Γ + I substitution model using MEGA5 [18]. In total, 500 bootstrap replicates were performed to assess the reliability of each node; bootstrap values are shown when more than 70%. AZT, zidovudine; DDI, didanosine; DDC, zalcitabine; 3TC, lamivudine; D4T, stavudine; RTV, ritonavir; IDV, indinavir; EFV, efavirenz; TDF, tenofovir; LPV/r, lopinavir/ritonavir; FTC, emtricitabine; DRV/r, darunavir/ritonavir; RAL, raltegravir; T20, enfuvirtide.

Dr J.-M. Chappelain, Dr A. Maillard, and Dr A. Ruffault (Rennes)

Dr A. Depatureaux and Dr I. Gueit (Rouen),

Dr J. Pavie, Professor F. Simon, and Dr C. Delaugerre (Saint Louis),

Dr J. Deleuze and Professor F. Rozenberg (Cochin-Saint Vincent de Paul),

Dr Y. Leveneur and Dr M.-F. Danjoux (Tarbes),

Dr F. Bani-Sadr and Professor J.-C. Nicolas (Tenon)

Dr M.-D. Tabone (Trousseau)

Dr S. Roussin-Bretagne and Dr M. Harzic (Versailles)

Dr J.-D. Poveda (Laboratoire Cerba)

We also thank the CHU de Rouen and the Institut de Veille Sanitaire (InVs) for providing financial support.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

Guillemette Unal^{a,b}, Thomas Mourez^{a,c}, Marie Leoz^{a,c}, Elodie Alessandri-Gradt^{a,c}, Hélène Le Guillou-Guillemette^d, Jean-Marie Chennebault^e, Agnès Depatureaux^f, Laurence Meyer^g, Jean-Christophe Plantier^{a,c}, on behalf of the RES-O Surveillance Network, ^aLaboratoire de Virologie, associé au Centre National de Référence du VIH, CHU Charles Nicolle, Rouen, ^bFaculté de Médecine Paris Sud; INSERM U1018, Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, ^cGroupe de Recherche sur les Antimicrobiens et les Micro-organismes (GRAM), Institut pour la Recherche et l'Innovation en Biomédecine (IRIB), Université de Rouen Normandie, Rouen, ^dLaboratoire de Virologie et de Bactériologie, ^eServices des maladies infectieuses, CHU Angers, Angers, France, ^fDépartement de Microbiologie et Infectiologie, Faculté de médecine de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Correspondence to Professor Jean-Christophe Plantier, Laboratoire de Virologie, Institut de Biologie Clinique, Hôpital Ch. Nicolle, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, 1 rue de Germont, 76031 Rouen, France. Tel: +33 232 881 462; fax: +33 232 880 430; e-mail: Jean-Christophe.Plantier@univ-rouen.fr

Received: 2 June 2016; revised: 23 June 2016; accepted: 6 July 2016.

References

- Bennett DE, Myatt M, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks CF. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antivir Ther* 2008; **13** (Suppl 2):25–36.
- Weinstock HS, Zaidi I, Heneine W, Bennett D, Garcia-Lerma JC, Douglas JM Jr, et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1-infected persons in 10 US cities. *J Infect Dis* 2004; **189**:2174–2180.
- Vercouteren J, Wensing AM, van de Vijver DA, Albert J, Balotta C, Hamouda O, et al. Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *J Infect Dis* 2009; **200**:1503–1508.
- Assoumou L, Descamps D, Yerly S, Dos Santos G, Marcellin AG, Delaugerre C, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load >50 copies/mL in 2009: a French nationwide study. *J Antimicrob Chemother* 2013; **68**:1400–1405.
- Charpentier C, Visseaux B, Benard A, Peytavin G, Damond F, Roy C, et al. Transmitted drug resistance in French HIV-2-infected patients. *AIDS* 2013; **27**:1671–1674.
- Vessiere A, Rousset D, Klutwah A, Leoz M, Depatureaux A, Simon F, Plantier JC. Diagnosis and monitoring of HIV-1 group O-infected patients in Cameroon. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **53**:107–110.
- 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* 2015; **36**:210–216.
- Peeters M, Cuyee A, Mboup S, Bibollet-Ruche F, Ekaza E, Mulanga C, et al. Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa. *AIDS* 1997; **11**:493–498.
- Charneau P, Borman AM, Quillent C, Guetard D, Chamaret S, Cohen J, et al. Isolation and envelope sequence of a highly divergent HIV-1 isolate: definition of a new HIV-1 group. *Virology* 1994; **205**:247–253.
- Rayfield MA, Sullivan P, Bandea CL, Britvan L, Otten RA, Pau CP, et al. HIV-1 group O virus identified for the first time in the United States. *Emerg Infect Dis* 1996; **2**:209–212.
- Mourez T, Simon F, Plantier JC. Non-M variants of human immunodeficiency virus type 1. *Clin Microbiol Rev* 2013; **26**:448–461.
- Depatureaux A, Charpentier C, Leoz M, Unal G, Damond F, Klutwah 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* 2011; **56**:139–145.
- Rhee SY, Kantor R, Katzenstein DA, Camacho R, Morris L, Sirivichayakul S, et al. HIV-1 pol mutation frequency by subtype and treatment experience: extension of the HIVseq program to seven non-B subtypes. *AIDS* 2006; **20**:643–651.
- Shafer RW, Jung DR, Betts BJ. Human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and protease mutation search engine for queries. *Nat Med* 2000; **6**:1290–1292.
- Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One* 2009; **4**:e4724.
- Markowitz M, Mohri H, Mehandru S, Shet A, Berry L, Kalyanaraman R, et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *Lancet* 2005; **365**:1031–1038.
- Ruelle J, Roman F, Vandenbroucke AT, Lambert C, Fransen K, Echahidi F, et al. Transmitted drug resistance, selection of resistance mutations and moderate antiretroviral efficacy in HIV-2: analysis of the HIV-2 Belgium and Luxembourg database. *BMC Infect Dis* 2008; **8**:21.
- Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M, Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol Biol Evol* 2011; **28**:2731–2739.

DOI:10.1097/QAD.0000000000001253

Human Immunodeficiency Virus Type 1 Group O Infection in France: Clinical Features and Immunovirological Response to Antiretrovirals

Guillemette Unal,^{1,2} Elodie Alessandri-Gradt,¹ Marie Leoz,¹ Juliette Pavie,³ Clément Lefèvre,¹ Henri Panjo,² Charlotte Charpentier,⁴ Diane Descamps,⁴ Francis Barin,⁵ François Simon,⁶ Laurence Meyer,^{2,7} and Jean-Christophe Plantier¹; for the ORIVAO Study⁸

¹Normandie Université, Université de Rouen Normandie (UNIROUEN), Groupe de Recherche sur l'Adaptation Microbienne (GRAM) EA2656, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen, Laboratoire de Virologie, associé au Centre National de Référence (CNR) du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), ²Faculté de Médecine Paris Sud, Université Paris Sud, Université Paris-Saclay, Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP), Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) U1018, Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, Le Kremlin-Bicêtre, ³Hôpital Georges Pompidou, Faculté de Médecine, Paris Descartes, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), ⁴Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Laboratoire de Virologie, INSERM, Infections Antimicrobielles Modelling Evolution (IAME), Unité Mixte de Recherche (UMR) 1137, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, ⁵Laboratoire de virologie associé au CNR du VIH, INSERM U966, CHU de Tours, ⁶University Hospital Saint Louis, Faculté de Médecine Paris Diderot, Paris, and ⁷Hôpital de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

Background. To obtain reliable clinical data of human immunodeficiency virus type 1 group O (HIV-1/O) infection, and immunovirological responses to combination antiretroviral therapy (cART), in a large series of 101 patients.

Methods. Piecewise linear models were used to estimate CD4 count before and after cART initiation. Kaplan-Meier survival curves were used to estimate time to reach clinical stage C before antiretroviral therapy (ART) and to analyze time to achieve a plasma viral load (pVL) <40 copies/mL following cART initiation. Immunovirological response was assessed at the most recent visit in patients on active follow-up.

Results. Data showed a 16.6% cumulative probability of reaching stage C within 5 years following diagnosis, and a mean CD4 decrease of -30.5 cells/μL/year. cART initiation in ART-naïve patients led to a mean CD4 gain of 147 cells/μL after 12 months, and to a median pVL of <40 copies/mL after 3.8 months for 89.3%. Initiation with a nonrecommended nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based vs a ritonavir-boosted protease inhibitor-based regimen resulted in a much smaller gain of around 100 CD4 cells/μL after 1 year. Patients on follow-up since 2007 had a median CD4 count of 498 cells/μL, and 87% had a pVL <40 copies/mL at the most recent follow-up visit.

Conclusions. This work provides unique data on HIV-1/O infection, in favor of a milder natural evolution than HIV-1 group M (HIV-1/M) and of a highly efficient current management, based on HIV-1/M guidelines, despite genetic divergence. Studies of comparable HIV-1/M and HIV-1/O populations are needed to confirm these results.

Keywords. HIV-1 group O; HIV genetic diversity; ARV therapy; immunovirological response; clinical features.

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) is subdivided into 4 genetically distinct groups: M (HIV-1/M, for major), O (HIV-1/O, for outlier), N, and P. HIV-1/O, discovered in Belgium in 1990 in a Cameroonian couple [1], is endemic in West-Central Africa, especially Cameroon, with an estimated prevalence between 0.6% and 1% of all HIV infections [2–4]. HIV-1/O infections have also been detected elsewhere in Africa, Europe, and the United States [5]. In France, the first HIV-1/O virus was isolated from a woman who died of AIDS in 1992, who had no known links with Africa [6]. Several cases were further diagnosed, mostly in Cameroonian patients or patients living in France, but with connections to Cameroon [7, 8]. Owing to continuous virological

survey of HIV genetic diversity, the French National Reference Center (NRC) of HIV reported 134 cumulative cases of HIV-1/O monoinfection in 2017 (NRC data [9]).

HIV-1/O strains are genetically and antigenically distinct from HIV-1/M [10]. The impact of this divergence on serological screening [7, 8, 11, 12] and virological monitoring is well known, and has led to the development of appropriately adapted tools [13–15]. This high genetic divergence raises other questions, in particular on the clinical features and natural evolution of the infection. While occurrence of clinical AIDS has been reported in HIV-1/O-infected patients [7, 16–18], case reports described follow-up of only 1 or 2 patients [18–21], with observations limited to showing a decrease in CD4⁺ T-cell (CD4) levels. Analyses of HIV-1/O sequences from antiretroviral (ARV)-naïve patients also showed a high level of natural polymorphism in ARV targets, with phenotypic consequences, such as natural resistance to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) [22, 23], and prediction of genotypic resistance for some protease inhibitors (PIs) [24]. However, the impact on in vivo virological and immunological

Received 1 August 2017; editorial decision 7 December 2017; accepted 19 December 2017.

[†]Members of the ORIVAO Study are listed in the Appendix.

Correspondence: J.-C. Plantier, Normandie Université, UNIROUEN, GRAM EA2656, CHU de Rouen, Laboratoire de Virologie, associé au Centre National de Référence du VIH, Rouen F 76000, France (jc.plantier@chu-rouen.fr).

Clinical Infectious Diseases® 2017;XX(XX):1–9

© The Author(s) 2017. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/cix1087

responses to antiretroviral therapy (ART) is not well known [24–30]. This lack of data on bioclinical outcomes has led to empiric therapeutic management, similar to that of HIV-1/M infection, without knowing if it is well adapted.

The aim of this study, based on a large series of 101 HIV-1/O–infected patients living in France, was to obtain unique and reliable data on the clinical features of this population and on the immunological and virological responses to combination ART (cART).

PATIENTS AND METHODS

The ORIVAO Study

The ORIVAO (Observatoire de la Réponse Immunovirologique aux Antirétroviraux chez les patients infectés par un VIH-1 du groupe O, vivant en France) study was performed between April 2012 and May 2014 in 48 French clinical centers. Inclusion criteria were all HIV-1/O–positive patients (irrespective of the year of diagnosis) followed in France. Data on routine clinical care, available in the clinical file, were collected and included plasma viral load (pVL), CD4 cell count, ART history, and clinical AIDS events.

The study was approved by the North-West III Ethics committee.

HIV-1/O Diagnosis and Monitoring

HIV-1/O diagnosis was established by *env* serotyping that is an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using synthetic peptides as antigens (Supplementary Methods), followed by molecular confirmation and phylogenetic characterization,

using HIV-1/O–specific reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) assays (Supplementary Methods).

Plasma viral loads (pVLs) were monitored using non-group-specific commercial kits (LCx or RealTime HIV-1, Abbott Molecular, Rungis, France; Cobas TaqMan HIV-1 version 2.0, Roche, Meylan, France) or HIV-1/O–specific quantitative RT-PCR developed by NRC, targeting either the long terminal repeat (LTR) or integrase regions (Supplementary Methods).

Statistical Analysis

Patient characteristics were described by continuous variables expressed as median and interquartile ranges (IQRs), and qualitative variables expressed as frequency and percentage. Immunological and virological characteristics at diagnosis were defined as the first CD4 cell count and pVL obtained within the first year after HIV diagnosis, and before any ART initiation.

Three different calendar periods taking into account evolution of ARV classes were considered: (1) 1996–2000 (before widespread use of ritonavir-boosted PIs [PI/r]), (2) 2000–2006 (widespread use of PI/r), and (3) 2007–2014 (availability of the new class of integrase inhibitors and the new PI/r darunavir).

The natural evolution of HIV-1/O infection was explored by monitoring progression to Centers for Disease Control and Prevention (CDC) clinical stage C and decrease in CD4 cell counts before treatment initiation. The time to reach clinical stage CDC C before ART, among patients diagnosed at stage A or B, was analyzed by using Kaplan-Meier survival curves. This method was used as only 2 patients were lost to follow-up

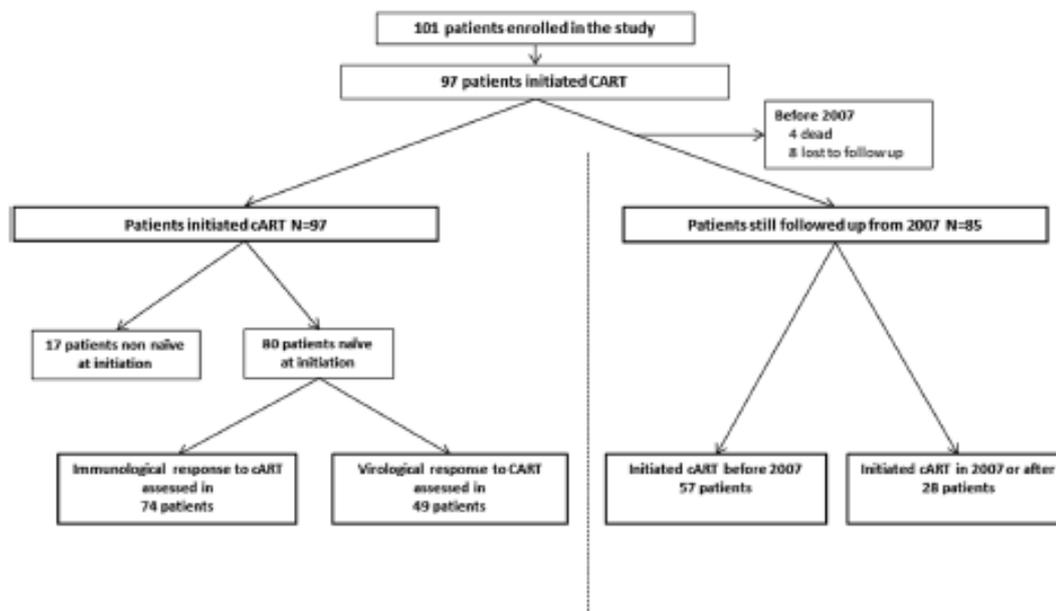


Figure 1. Flowchart of the selection of HIV-1/O–infected patients to study the response to combination antiretroviral therapy (cART) in the longitudinal approach from cART initiation (left) and the cross-sectional approach from 2007 (right). cART was defined as a treatment regimen with at least 3 antiretroviral drugs. Nonnaïve patients at cART initiation were those who previously received mono- or dual antiretroviral therapy.

and no death was observed before the occurrence of the outcome. Decreases in CD4 between diagnosis and treatment initiation (or before loss to follow-up) were modeled among patients with at least 1 CD4 value while still untreated. These decreases were studied using a piecewise linear mixed-effects model to account for the correlation between values in a given subject. CD4 decreases were modeled during the first 64 months following HIV diagnosis, as this corresponds to the third quartile of the distribution of times between HIV diagnosis and the last available CD4 measurement while still untreated.

Immunological and virological responses to cART (defined as a treatment regimen with at least 3 ARV drugs) were analyzed using 2 approaches: (1) a longitudinal approach, and (2) a cross-sectional approach (Figure 1).

In the longitudinal approach, responses to cART were analyzed in ARV-naive patients starting from cART initiation. CD4 counts and pVL values obtained between 2 months before and

7 days after cART initiation were considered as baseline values. cART was considered to have ended if it was interrupted for >1 month, or in case of a switch to monotherapy or dual therapy. Immunological response to cART was analyzed for patients with at least 1 CD4 value. All values available from the initiation to the end of cART were considered. The gain of CD4 was modeled using a piecewise linear mixed-effects model, with 2 slopes and both fixed and random effects for the intercept and the slopes. The best model was chosen using Akaike information criteria. CD4 cell count kinetics were analyzed using a square root ($\sqrt{\cdot}$) scale to obtain a normal distribution for the description of the evolution of CD4 counts. Virological response was analyzed for patients with at least 1 pVL value within the first year of cART, aside from the initiation pVL. Kaplan-Meier survival curves were used to analyze the time to achieve a first pVL <200 copies/mL; this threshold was chosen to take into account the limit of quantification of some older assays (Supplementary Methods). The

Table 1. Characteristics of the HIV-1/O-Infected Population

Characteristic	Patients Enrolled in the Study (n = 101)	ARV-Naive Patients at cART Initiation (n = 80)
Age at HIV diagnosis, y, median (IQR)	36.5 (27.4–43.0)	38.7 (31.8–48.3)
Female sex	65.4% (66)	66.3% (53)
Transmission group		
Sexual (heterosexual)	82.2% (83)	85.0% (68)
Blood	11.9% (12)	10.0% (8)
Mother to child	3.0% (3)	1.3% (1)
Unknown	3.0% (3)	3.8% (3)
Place of birth	(n = 99)	(n = 78)
Tchad	1.0% (1)	0
Tunisia	1.0% (1)	0
Cameroon	71.7% (71)	69.2% (54)
France	19.2% (19)	21.8% (17)
Democratic Republic of Congo (DRC)	2.0% (2)	2.6% (2)
Senegal	2.0% (2)	2.6% (2)
Gabon	1.0% (1)	1.3% (1)
Guinea	1.0% (1)	1.3% (1)
Liberia	1.0% (1)	1.3% (1)
Year of HIV diagnosis, median (IQR)	2001 (1997–2004)	2002 (1999–2006)
Time between HIV diagnosis and HIV-1/O diagnosis, mo	n=76	n=59
Median (IQR)	21.3 (2.2–77.8)	21 (2–65)
Time between arrival in France and HIV-1/O diagnosis, mo	n=63/80	n=43/61
Median (IQR)	46.8 (5.0–130.6)	33.8 (4.5–92.0)
CD4 cell count at HIV diagnosis ^a , cells/ μ L	n=65	n=56
Median (IQR)	250 (150–404)	247.5 (143.5–407)
Plasma viral load at HIV diagnosis ^a , log ₁₀ copies/mL	n=39	n=37
Median (IQR)	4.0 (3.6–4.7)	4.0 (3.7–4.7)
CDC stage C at diagnosis ^b	10.9% (11)	12.5% (10)

Data are presented as % (No.) unless otherwise indicated.

Abbreviations: ARV, antiretroviral; cART, combination antiretroviral therapy; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HIV-1/O, Human Immunodeficiency virus type 1 group O; IQR, interquartile range.

^aWithin 1 year following HIV diagnosis.

^bClinical events: esophageal *Candida* infection (n = 2), *Mycobacterium avium* complex infection (n = 1), cytomegalovirus infection (n = 1), *Pneumocystis carinii* (n = 1), cytomegalovirus retinitis infection (n = 2), pulmonary bacilliform tuberculosis (n = 1), cerebral toxoplasmosis (n = 1), *Salmonella* septicemia (n = 1), cachexia syndrome due to HIV (n = 1).

analysis was repeated in the subset of patients monitored by a more recent assay with a threshold of 40 copies/mL. Kaplan-Meier survival methods were used since no mortality or lost to follow-up events occurred before the occurrence of the outcome.

Owing to the natural *in vitro* resistance of HIV-1/O to NNRTIs, we focused on responses to NNRTI-based regimens taken as first-line cART and compared them to the responses to first-line PI/r-based regimens. NNRTI-based and PI/r-based immunological responses were compared by introducing a variable "treatment" in the model, and testing interaction terms between treatments and slopes. For this analysis, patient follow-up data were censored at the end of first-line ARV treatment, that is, at the end of the NNRTI- or PI/r-based regimen. Virological response could not be compared between the 2 groups owing to the insufficient number of pVL measurements for patients initiating the NNRTI-based regimens.

In the cross-sectional approach, immunological and virological responses were determined for all patients still being followed during the most recent calendar period (2007–2014), regardless of the previous ART regimens they received. Two groups were described to account for the impact of having received several regimens before 2007: patients with treatment initiated either (1) before 2007 or (2) in 2007 or thereafter. Immunological and virological responses were assessed at the most recent available visit.

Analyses were performed using Stata software version 13 (StataCorp, College Station, Texas).

RESULTS

Clinical Features of the HIV-1/O Patients

Between April 2012 and May 2014, 101 patients identified in 48 clinical centers were enrolled in the study (Table 1; Supplementary Results).

The median CD4 count at HIV diagnosis was 250 cells/ μ L (Table 1), and 40% patients had <200 cells/ μ L; the median pVL value at HIV diagnosis was 4.0 log₁₀ copies/mL. At diagnosis, 89.1% patients were stage A or B and 10.9% were stage C. Among the stage A or B patients, ART was initiated in 5 patients at diagnosis and in 82 patients within a median of 0.7 (IQR, 0.2–5.0) years after HIV diagnosis; 3 were lost to follow-up before initiating ART, with a median of 2.1 (IQR, 2.1–8.0) years following diagnosis. Among the 85 stage A or B patients without treatment initiation at diagnosis, 8 reached stage C before ART initiation and 1 before being lost to follow-up, due to the development of opportunistic infections. The cumulative probability of reaching stage C was 9.0% (95% confidence interval [CI], 3.7%–21.0%) and 16.6% (95% CI, 7.7%–33.7%), 1 and 5 years, respectively, after HIV diagnosis.

We analyzed the natural evolution of CD4 counts for the 66 patients who had at least 1 CD4 measurement while still untreated (median, 2 [IQR, 1–4]) measurements before treatment

initiation, measured over a median period of 26.9 (IQR, 5.1–63.6) months following diagnosis). The estimated average decrease of CD4 counts was –30.5 (95% CI, –40.3 to –18.7) cells/ μ L/year.

Immunological and Virological Responses to cART

We focused on the 80 naive patients with cART initiation (Table 1; Figure 1). cART was initiated after a median of 0.51 years after HIV diagnosis (Table 2), and the median year of cART initiation was 2004 (IQR, 2002–2009). At cART initiation, the median CD4 count was 201 cells/ μ L, with a median pVL 4.1 log₁₀ copies/mL (Table 2). The regimens initiated were preferentially 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus 1 PI/r (51.3%), followed by 2 NRTIs plus 1 NNRTI (18.8%); initiation with an NNRTI-based regimen was related to later diagnosis of HIV-1/O status (Supplementary Results).

We analyzed the immunological response to cART of the 74 patients who had at least 1 available CD4 measurement since cART initiation (median, 12 [IQR, 5–22] CD4 measurements per patient, during a median follow-up of 44 [IQR, 17–90] months). The modeled CD4 dynamics during cART are shown in Figure 2. The best model was obtained using 2 slopes (0–4 months and >4 months), showing a mean CD4 cell count increase of 1.02 (95% CI, .86–1.17) $\sqrt{\text{CD4}}$ /month between 0 and 4 months and 0.05 (95% CI, .03–.07) $\sqrt{\text{CD4}}$ /month after 4 months of treatment. For example, the model predicted that a patient who started cART at a mean of 200 CD4 cells/ μ L would reach a mean of 347 (95% CI, 324–370) and 370 (95% CI, 344–396) CD4 cells/ μ L after 12 and 24 months of cART, respectively.

Table 2. Immunological and Virological Characteristics at Combination Antiretroviral Therapy Initiation (n = 80)

Characteristic	% (No.)
Time between HIV diagnosis and treatment initiation, y, median (IQR)	0.51 (0.14–5.0)
Year of cART initiation	
1996–1999	12.5% (10)
2000–2006	52.5% (42)
2007–2014	35.0% (28)
CD4 count at initiation, cells/ μ L	n=52
Median (IQR)	201 (114–302)
pVL at initiation, log ₁₀ copies/mL	n=26
Median (IQR)	4.1 (3.6–4.6)
cART regimen at initiation	
2 NRTIs + 1 PI/r	51.3% (41)
2 NRTIs + 1 NNRTI	18.8% (15)
2 NRTIs + 1 PI	16.3% (13)
3 NRTIs	12.5% (10)
3 NRTIs + 1 PI/r + 1 PI	1.3% (1)
Duration of cART, y	n=79
Median (IQR)	4.1 (1.5–7.9)

Data are presented as % (No.) unless otherwise indicated.

Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; PI/r, ritonavir-boosted protease inhibitor; pVL, plasma viral load.

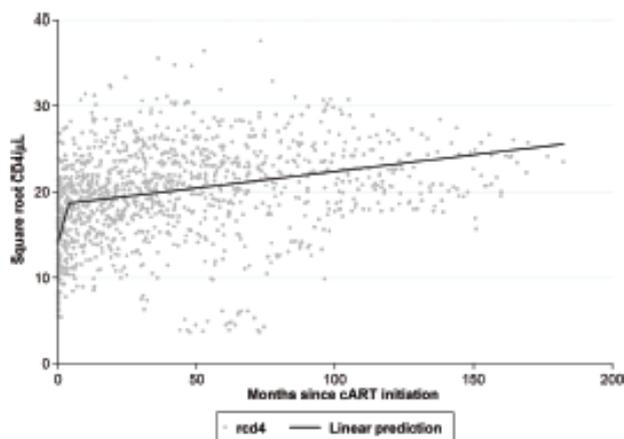


Figure 2. Predicted evolution of $\sqrt{\text{CD4}}$ counts from the piecewise linear mixed-effects model (solid line) and $\sqrt{\text{CD4}}$ observed during combination antiretroviral therapy (cART; solid circles). $N = 74$ patients, with at least 1 CD4 cell count at initiation or during cART. CD4 counts were modeled on a square root scale, with 2 slopes, 0–4 months and after 4 months of cART. Abbreviation: rcd4, $\sqrt{\text{CD4}}$.

Owing to the natural in vitro resistance of HIV-1/O to NNRTIs, we specifically analyzed the immunological response of the 14 patients who received a first-line NNRTI-based regimen and compared their response to that of the 37 patients who received a first-line PI/r-based regimen. The modeled CD4 dynamics are shown in Figure 3. The first increase tended to be smaller for patients on an NNRTI-based regimen than patients on a PI/r-based regimen, although the difference was of borderline significance ($P = .09$). After these first 4 months, the slope for the PI/r group continued to increase significantly ($P < .001$), whereas there was no further gain of CD4 within the

NNRTI group ($P = .56$) (Table 3). The model predicted that after 12 months of cART, a patient starting cART at 200 CD4 cells/ μL would reach a mean of 377 (95% CI, 343–414) CD4 cells/ μL for the PI/r-based regimen vs 279 (95% CI, 214–354) CD4 cells/ μL for the NNRTI-based regimen ($P = .02$).

We analyzed the virological response for the 49 patients who had at least 1 pVL measurement available within the first year of cART, except at initiation. Forty-five (91.8%) patients reached a pVL < 200 copies/mL; the median time taken to reach a pVL < 200 copies/mL after cART initiation was 3.1 (IQR, 1.4–4.9) months. The cumulative probability of having a viral load < 200 copies/mL after 6 and 12 months of cART was 0.81 (95% CI, .69–.91) and 0.85 (95% CI, .74–.94), respectively (Figure 4). In the 28 monitored patients with a virological threshold of 40 copies/mL, 25 (89.3%) reached a pVL < 40 copies/mL with a median of 3.8 (IQR, 2.0–5.5) months following cART initiation. The cumulative probability of having a pVL < 40 copies/mL after 6 and 12 months of cART was 0.78 (95% CI, .65–.94) and 0.96 (95% CI, .81–.99), respectively. There was a trend toward a faster virological response in patients who started cART in 2007 or thereafter (Supplementary Results).

Current Management of HIV-1/O Patients

Between 2007 and 2014, 85 of the 101 (84%) enrolled patients were still on active follow-up and were all receiving cART. At the most recent follow-up visit, the median CD4 count was 498 (IQR, 381–612) cells/ μL ; 48% of the patients (41/85) had CD4 counts > 500 cells/ μL . Among the 77 patients with treatment initiation > 6 months before, 87% had a pVL < 40 copies/mL, which

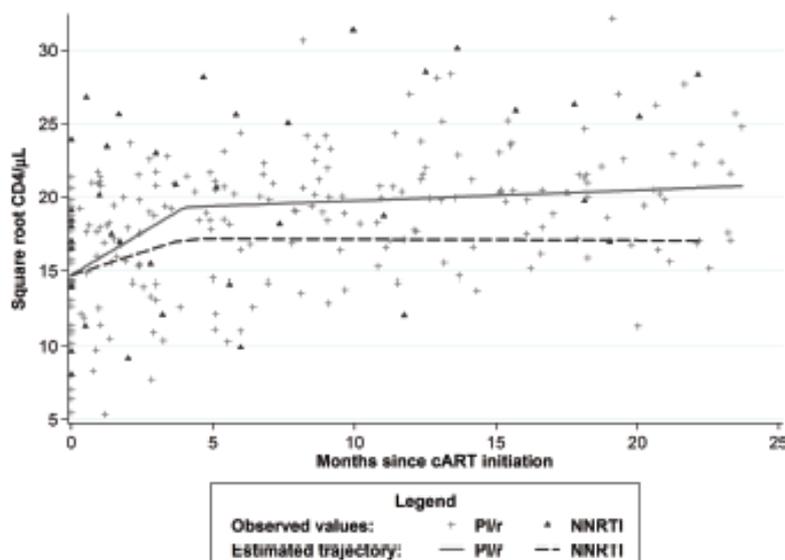


Figure 3. Predicted evolution of CD4 cell counts over the first 2 years of combination antiretroviral therapy (cART) according to the cART regimen, from a piecewise linear mixed-effects model. $N = 37$ patients in the ritonavir-boosted protease inhibitor (PI/r) (solid line and crosses) group and $n = 14$ in the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) group (broken line and triangles). CD4 counts were modeled on a square root scale, with 2 slopes, 1 before 4 months and 1 after 4 months of cART.

Table 3. Predicted Slopes of the Immunological Response to Combination Antiretroviral Therapy From a Linear Mixed-Effects Model in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Group O–Infected Naive Patients, According to the First-Line Regimen

Model	NNRTI-Based Regimen (n = 14)	1 PI/r-Based Regimen (n = 37)	P Value ^a
Intercept, $\sqrt{\text{CD4}}$ (CI 95%)	14.6 (12.0–17.1)	14.6 (13.2–16.2)	.96
Slope 1 (0–4 mo), $\sqrt{\text{CD4/mo}}$ (CI 95%)	0.69 (0.17–1.20); $P^b = .009$	1.19 (0.95–1.42); $P^b < .001$.09
Slope 2 (>4 mo), $\sqrt{\text{CD4/mo}}$ (CI 95%)	–0.02 (–0.10–0.05); $P^b = .56$	0.07 (0.04–0.10); $P^b < .001$.03

Data in parentheses are 95% confidence intervals.

Abbreviations: NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI/r, ritonavir-boosted protease inhibitor.

^aP value of the comparison of the 2 groups.

^bP value of the slope compared to zero.

rose to 90.5% among the 21 patients with an ongoing regimen that included an integrase strand transfer inhibitor (INSTI).

Among these 85 patients, cART was initiated in 57 before 2007: 37% with 2 NRTIs + 1 PI/r, 32% with 2 NRTIs + 1 PI, 18% with 2 NRTIs + 1 NNRTI, and 14% with 3 NRTIs. At cART initiation, they had a median CD4 count of 213 cells/ μL and the median pVL was 4.3 \log_{10} copies/mL (Table 4). Their most recent visit occurred after a median 12.8 (IQR, 10.3–16.7) years of treatment, a period during which they received a median of 8 (IQR, 5–12) different ART regimens. The most recently received treatment was a PI/r- or INSTI-based regimen (40.3% and 36.8%, respectively; Table 4). The most recent CD4 measurement was a median of 498 cells/ μL ; 85.2% of the patients had a pVL <40 copies/mL.

In 28 patients, cART was initiated in 2007 or thereafter: 78.6%, 17.9%, and 3.6% (n = 1) with a PI/r-based, an NNRTI-based, and a PI-based regimen, respectively. At treatment initiation, they had a median of 256 CD4 cells/ μL and a pVL of 4.1 \log_{10} copies/mL. At the most recent follow-up visit, 78.6% were receiving a PI/r-based and 14.3% an INSTI-based regimen.

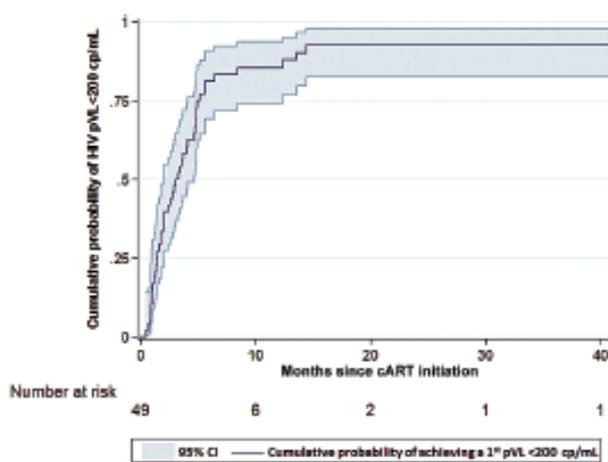


Figure 4. Kaplan-Meier function time to achieve a first viral load value <200 copies/mL (n = 49) from combination antiretroviral therapy (cART) initiation in human immunodeficiency virus type 1 group O–infected patients. The number of patients still at risk at various time-points following cART initiation is depicted under the graph. Abbreviations: CI, confidence interval; cp, copies; HIV, human immunodeficiency virus; pVL, plasma viral load.

The most recent CD4 count was a median of 506 cells/ μL and among the 23 patients with cART initiation >6 months before, 91.3% had a pVL <40 copies/mL.

DISCUSSION

The HIV genetic diversity surveillance system, implemented at the end of the 1990s in France, resulted in the identification of many HIV-1/O cases outside the endemic area in Cameroon. This allowed us to follow the largest series of HIV-1/O patients to date, and thus to better characterize this particular population and evaluate its immunovirological response to cART.

We observed that 80% of the 101 patients originated from Cameroon or another sub-Saharan African country. This characteristic can be explained by strong and historical links between France and Cameroon, and suggests absence of a current secondary epidemic in France.

The only available data concerning the natural evolution of HIV-1/O infection resulted from 4 cases, which only described CD4 progression [18, 19, 21]. Here, we quantified the spontaneous decrease of CD4 and clinical progression. Among the 101 patients, 89% were diagnosed at stage A or B, with an estimated 16.6% (95% CI, 7.7%–33.7%) probability of becoming stage C 5 years after diagnosis. This estimate is close to that based on the natural history of the virus in HIV-1/M subjects [31, 32], determined in populations with known seroconversion dates. However, a formal comparison is difficult, due to the low number of AIDS-defining events in our population and to unknown seroconversion dates. We also estimated that the rate of CD4 decrease before ART initiation was –30.5 cells/ $\mu\text{L}/\text{year}$. This decrease was less pronounced than for HIV-1/M (from –49 to –63 cells/ $\mu\text{L}/\text{year}$) [33], but more than for HIV type 2 (HIV-2) (–11 cells/ $\mu\text{L}/\text{year}$), a major variant known to be less pathogenic than HIV-1 [34]. Our data suggest that the spontaneous evolution of HIV-1/O infections may be between that of HIV-1/M and HIV-2. This could be linked to a median pVL of 4.0 \log_{10} copies/mL at HIV-1/O diagnosis, between 2.6 \log_{10} copies/mL for HIV-2 and 4.4 \log_{10} copies/mL for HIV-1/M patients [34]. This apparently lower value relative to HIV-1/M requires confirmation in clinical studies with comparable group O and group M populations, and exploration by complementary *in vitro*

Table 4. Characteristics of the 85 Human Immunodeficiency Virus Type 1 Group O–Infected Patients Followed Between 2007 and 2014

Characteristic	Treatment Initiation Before 2007 (n = 57)	Treatment Initiation in 2007 and After (n = 28)
Female sex	71.9% (41)	60.7% (17)
Current age, y, median (IQR)	47.9 (43.7–54.8)	49.2 (39.3–57.9)
Treatment at the most recent visit		
2 NRTIs + 1 PI/r	40.3% (23)	78.6% (22)
2 NRTIs + 1 INSTI	14.3% (8)	6.9% (2)
2 NRTIs + 1 PI/r + 1 INSTI	16.0% (9)	0 (0)
3 NRTIs	2.1% (4)	0 (0)
2 NRTIs + 1 NNRTI	2.1% (4)	0 (0)
2 NRTIs + 1 NNRTI + 1 PI/r + 1 INSTI	3.6% (2)	0 (0)
1 NRTI + 1 NNRTI + 1 PI/r	1.8% (1)	0 (0)
1 NRTI + 1 PI/r	1.8% (1)	3.4% (1)
1 NRTI + 1 PI/r + 1 INSTI	1.8% (1)	0 (0)
2 NRTIs + 1 NNRTI + 1 PI/r	1.8% (1)	0 (0)
2 NRTIs + 1 PI	1.8% (1)	3.4% (1)
3 NRTIs + 1 PI/r	1.8% (1)	0 (0)
3 NRTIs + 1 NNRTI + 1 PI/r + 1 INSTI	1.8% (1)	0 (0)
1 PI/r + 1 INSTI	0 (0)	3.4% (1)
2 NRTIs + 1 PI + 1 INSTI	0 (0)	3.4% (1)
Immunological characteristics		
CD4 cell count at cART initiation, μL (n = 58)	n=38	n=20
Median (IQR)	213 (119–372)	256 (186–340)
Most recent CD4 count, cells/ μL (n = 85)	57	28
Median (IQR)	498 (381–612)	506 (354–620)
Time between cART initiation AT the most recent CD4 cell count, y (n=85)		
Median (IQR)	11.8 (9.2–15.2)	3.3 (0.98–5.6)
Virological characteristics (pVL threshold = 40 copies/mL)		
pVL at cART initiation, \log_{10} copies/mL (n = 27)	n=12	n=15
Median (IQR)	4.3 (3.7–4.7)	4.1 (3.5–4.8)
Most recent pVL value for patients with cART initiation >6 mo (n = 77)	n=54	n=23
<40 copies/mL	85.2% (46)	91.3% (21)
Time between cART initiation and the most recent VL measurement, y (n = 77)	n=54	n=23
Median (IQR)	12.2 (10.2–15.4)	4.0 (2.6–5.8)

Data are presented as % (No.) unless otherwise indicated.

Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; INSTI, integrase strand transfer inhibitors; IQR, interquartile range; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI/r, ritonavir-boosted protease inhibitor; pVL, plasma viral load.

analyses focusing on group O fitness, as it was previously reported as lower than for group M and HIV-2 [35].

This work also provided the opportunity to evaluate immunological and virological responses to cART in the specific context of care standards in high-income countries. Previous cases have been reported, but with early-generation ART [26, 29, 30] or recent drugs in the context of salvage therapies [25, 27, 28]. Here, we show that cART initiation led to a large mean gain of 147 CD4 cells/ μL after 1 year and an overall mean of 200 CD4 cells/ μL . A virological response <40 copies/mL was achieved for almost 90% of patients, after a median of 3.8 months following cART initiation, and even earlier (3.1 months) in patients with cART initiation in 2007 or thereafter, that is, with the most recent cART regimens (Supplementary Results). Fifty percent of patients followed between 2007 and 2014 had >500 CD4 cells/ μL and 87% had a pVL <40 copies/mL at their last visit (reaching >90% in the most recently treated patients). Our data

are in accordance with current observations in the overall HIV population followed in France, with 56.7% of patients with >500 CD4 cells/ μL and 88.5% with a pVL <50 copies/mL in the ANRS-VIH: Enquête sur les Personnes Atteintes (VESPA2) study [36], and in patients born outside France in the French Hospital Database on HIV (FHDH) cohort, including 80% of patients from sub-Saharan Africa, with 47% with >500 CD4 cells/ μL and 84% with a pVL <50 copies/mL [37]. These data demonstrate that current management of HIV-1/O infection based on to HIV-1/M guidelines is highly efficient despite genetic divergence.

However, we found an unexpectedly high frequency (18%) of cART initiation with an NNRTI regimen, although this therapeutic class is not recommended, due to natural resistance of HIV-1/O [22, 23]. This was clearly linked to the delayed knowledge of HIV-1/O status at cART initiation, as previously observed for HIV-2, the other major variant that is naturally

resistant to NNRTIs [38]. Initiation with an NNRTI-based regimen resulted in a smaller gain of CD4 than initiation with a PI/r-based regimen 1 year after initiation, with a difference of around 100 CD4 cells/ μ L. This is likely related to virological failure, although the insufficient number of pVL measurements for these patients prevented us from demonstrating it. A similar evolution of CD4 increase was observed in HIV-2-infected patients receiving NNRTI(s), with a sharp halt in the CD4 increase after 2 months of treatment [38]. These results highlight the importance of identifying the variant before cART initiation.

In conclusion, this work allowed us to obtain unique and reliable data on HIV-1/O patients, their clinical features, and therapeutic management, in France. These results also underline that ad hoc studies between M and O populations with similar clinical and demographic characteristics are needed to definitively compare HIV-1/M and HIV-1/O natural and under cART courses. Finally, although most of our study population was from sub-Saharan Africa, our results are not necessarily representative of the situation for the population living in Cameroon, where medical care and treatment are different to those available in France. Furthermore, our Cameroonian population living in France may be a selected population due to the well-known "healthy migrant effect" [39]. Local observation is therefore needed to evaluate the current situation in the endemic area, in particular due to the frequent use of NNRTI-based first-line regimens, without systematic identification of HIV-1/O.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

Notes

Acknowledgments. We thank the technical team of the Virology Laboratory of Rouen; Anne Persoz and Rémonie Seng from the CESP INSERM U1018, Kremlin-Bicêtre; and the patients and clinical and virology units for participating in the ORIVAO study. We are also grateful to Nikki Sabourin-Gibbs, Rouen University Hospital, for her help in editing the manuscript.

Financial support. The EP50 ORIVAO study was supported by the Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (INSERM-ANRS); Sidaction; and Rouen University Hospital.

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts of interest. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

- De Leys R, Vanderborght B, Vanden Haesevelde M, et al. Isolation and partial characterization of an unusual human immunodeficiency retrovirus from two persons of West-Central African origin. *J Virol* 1990; 64:1207–16.
- Ayoub A, Maucière P, Martin PM, et al. HIV-1 group O infection in Cameroon, 1986 to 1998. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:466–7.
- Vessière A, Rousset D, Kfutwah A, et al. Diagnosis and monitoring of HIV-1 group O-infected patients in Cameroon. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53:107–10.

- Villabona-Arenas CJ, Domyeum J, Mouacha F, et al. HIV-1 group O infection in Cameroon from 2006 to 2013: prevalence, genetic diversity, evolution and public health challenges. *Infect Genet Evol* 2015; 36:210–6.
- Mourez T, Simon F, Plantier JC. Non-M variants of human immunodeficiency virus type 1. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:448–61.
- Agut H, Candotti D, Rabanel B, et al. Isolation of atypical HIV-1-related retroviruses from AIDS patient. *Lancet* 1992; 340:681–2.
- Loussert-Ajaka I, Ly TD, Chatx ML, et al. HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. *Lancet* 1994; 343:1393–4.
- Henquell C, Jacomet C, Antoniotto O, et al. Difficulties in diagnosing group O human immunodeficiency virus type 1 acute primary infection. *J Clin Microbiol* 2008; 46:2453–6.
- Barin F, Cazeln F, Lot F, et al. Prevalence of HIV-2 and HIV-1 group O infections among new HIV diagnoses in France: 2003–2006. *AIDS* 2007; 21:2351–3.
- Leoz M, Feyertag F, Kfutwah A, et al. The two-phase emergence of non pandemic HIV-1 group O in Cameroon. *PLoS Pathog* 2015; 11:e1005029.
- Simon F, Ly TD, Baillou-Beaufils A, et al. Sensitivity of screening kits for anti-HIV-1 subtype O antibodies. *AIDS* 1994; 8:1628–9.
- Plantier JC, Djemat M, Lemée V, et al. Census and analysis of persistent false-negative results in serological diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 group O infections. *J Clin Microbiol* 2009; 47:2906–11.
- Gueudin M, Leoz M, Lemée V, et al. A new real-time quantitative PCR for diagnosis and monitoring of HIV-1 group O infection. *J Clin Microbiol* 2012; 50:831–6.
- Swanson P, de Mendoza C, Joshi Y, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genetic diversity on performance of four commercial viral load assays: LCx HIV RNA quantitative, AMPLICOR HIV-1 MONITOR v1.5, VERSANT HIV-1 RNA 3.0, and NucliSens HIV-1 QT. *J Clin Microbiol* 2005; 43:3860–8.
- Plantier JC, Gueudin M, Diamond F, Braun J, Maucière P, Simon F. Plasma RNA quantification and HIV-1 divergent strains. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:1–7.
- Gürtler LG, Hauser PH, Eberle J, et al. A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J Virol* 1994; 68:1581–5.
- Roques P, Robertson DL, Souquière S, et al. Phylogenetic analysis of 49 newly derived HIV-1 group O strains: high viral diversity but no group M-like subtype structure. *Virology* 2002; 302:259–73.
- Quinones-Mateu ME, Albright JL, Mas A, Soriano V, Arts EI. Analysis of pol gene heterogeneity, viral quasispecies, and drug resistance in individuals infected with group O strains of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1998; 72:9002–15.
- Nkengasong JN, Fransen K, Willems B, et al. Virologic, immunologic, and clinical follow-up of a couple infected by the human immunodeficiency virus type one, group O. *J Med Virol* 1997; 51:202–9.
- Janssens W, Nkengasong J, Heyndrickx L, et al. Intrapatient variability of HIV type 1 group O ANT70 during a 10-year follow-up. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15:1325–32.
- Buckheit RW 3rd, Sexauer SB, Sedaghat AR, et al. Long-term control of viral replication in a group O, human immunodeficiency virus type 1-infected individual. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014; 30:511–3.
- Tuallion E, Gueudin M, Lemée V, et al. Phenotypic susceptibility to nonnucleoside inhibitors of reverse transcriptase from different HIV types and groups. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1543–9.
- Descamps D, Collin G, Letourneur F, et al. Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents: in vitro phenotypic and genotypic analyses. *J Virol* 1997; 71:8893–8.
- Deputieux A, Charpentier C, Leoz M, et al. Impact of HIV-1 group O genetic diversity on genotypic resistance interpretation by algorithms designed for HIV-1 group M. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56:139–45.
- Deputieux A, Leoz M, Le Moal G, et al. Raltegravir-based regimens are effective in HIV-1 group O-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61:e1–3.
- Rodes B, de Mendoza C, Rodgers M, et al. Treatment response and drug resistance in patients infected with HIV type 1 group O viruses. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21:602–7.
- 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 Res Hum Retroviruses* 2013; 29:1–3.
- Briz V, Garrido C, Poveda E, et al. Raltegravir and etravirine are active against HIV type 1 group O. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25:225–7.
- Poveda E, Barreiro P, Rodes B, Soriano V. Enfuvirtide is active against HIV type 1 group O. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21:583–5.
- de Baar MP, Janssens W, de Ronde A, et al. Natural residues versus antiretroviral drug-selected mutations in HIV type 1 group O reverse transcriptase and protease related to virological drug failure in vivo. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16:1385–94.

31. Carré N, Deveau C, Belanger F, et al. Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. *SEROCO Study Group. AIDS* 1994; 8:797–802.
32. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* 2000; 355:1131–7.
33. Lewden C, Thiebaut R, Boufassa F, et al. Comparison of early CD4 T-cell count in HIV-1 seroconverters in Côte d'Ivoire and France: the ANRS PRIMO-CI and SEROCO cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53:260–5.
34. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS* 2008; 22:457–68.
35. Arlén KK, Abraba A, Quilones-Mateu ME, Kestens L, Vanham G, Arts EJ. The replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M, HIV-1 group O, and HIV-2 isolates. *J Virol* 2005; 79:8979–90.
36. Dray-Spira R, Wilson d'Almeida K, Aubrière C, Marcellin F, Sptre B, Lert F, the Vespa 2 group. État de santé de la population vivant avec le VIH en France métropolitaine en 2011 et caractéristiques des personnes récemment diagnostiquées. Premiers résultats de l'enquête ANRS-Vespa2 [in French]. *Bull Epidemiol Hebd* 2013; 26–27:285–92.
37. Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, et al. Cohort profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* 2014; 43:1425–36.
38. Drylewicz J, Eholie S, Maiga M, et al; International epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) West Africa Collaboration. First-year lymphocyte T CD4+ response to antiretroviral therapy according to the HIV type in the IeDEA West Africa collaboration. *AIDS* 2010; 24:1043–50.
39. Jarrin I, Pantazis N, Gill MJ, et al; CASCADE Collaboration in EuroCoord. Uptake of combination antiretroviral therapy and HIV disease progression according to geographical origin in seroconverters in Europe, Canada, and Australia. *Clin Infect Dis* 2012; 54:111–8.

APPENDIX

Members of the ORIVAO study. J. Chennebault, P. Fialaire, H. Le Guillou-Guillemette, S. Rehaïem (CHU d'Angers); B. Chanzy, G. Clavere, J. Gaillat (CH d'Annecy Genevois); L. Courdavault, P. Genet, J. Gerbe (Hôpital Victor Dupouy d'Argenteuil); C. Benoit, S. Honore Bouakline, A. Waldner (CH d'Auxerre); D. Bettinger, C. Chirouze, (CHU de Besançon); N. Bernard, S. Reigadas (CHU de Bordeaux); X. Dupont, J. L. Gaillard, E. Gault, E. Reimann (Hôpital Ambroise Paré de Boulogne Billancourt); G. Otterbein, L. Thomas, P. Vaghefi (CH Sainte Camille de Bry-sur-Marne); M. Benoit, N. Buthiot, A. Goux (CH de Chalon sur Saône); V. Chambrin, C. Deback, R. Fior, M. Raho Moussa, (Hôpital Antoine Béchère de Clamart); O. Antoniotti, D. Coban, L. Cormerais, C. Henquell, C. Jacomet, O. Lesens (CHU de Clermont-Ferrand); N. Chanoine, A. Villmant, J. L. Van Autreve (Hôpital Beaujon de Clichy); M. Bloch, H. Ichou, V. Manceron, E. Mortier, A. Zeng (Hôpital Louis Mourier de Colombes); M. Bouvier-Alias, S. Dominguez, A. S. Lascaux-Cametez, J. D. Lelievre, Y. Levy, G. Melica-Gregoire, J. M. Pawlotsky (Hôpital Henri Mondor de Créteil); P. Pothier, A. Waldner (CHU de Dijon); L. Inchiappa, A. Verhaeghe (CH de Dunkerque); B. Olivier, J. P. Pathe (Hôpital d'Evreux);

H. Berthe, D. Mathez (Hôpital Raymond-Poincaré de Garches); V. Favret, D. Troisvallets, E. Vandemeulebroucke (CH de Gonesse); J. Ceccaldi, Z. El Harif (CH de Libourne); L. Bocket (CHRU Lille); P. Barbut, F. Chaix, C. Lambert, T. Lambolez, J. Miatezila, O. Son (Hôpital de Longjumeau); P. Brunet, C. Chappe, C. Dhiver, V. Lecomte, L. Meddeb, I. Poizot-Martin, C. Tamalet, J. Valadier, (GH de Marseille); G. Beck-Wirth, M. Benomar, J. M. Delarbre, J. M. Peter (CH de Mulhouse); S. Bevilacqua, V. Venard (CHRU de Nancy); V. Daneluzzi, N. Idri, B. Montoya (CASH de Nanterre); V. Ferre, E. Garnier, H. Hue, L. Larmet, P. Point, F. Raffi, V. Reliquet, A. Rodallec, S. Secher (CHU de Nantes); P. Amoyel, E. Botton, M. Janowski, Y. Le Cocquic (Hôpital Américain de Paris de Neuilly sur seine); P. Deleplanque, J. M. Descamps, M. Lapine, S. Sunder (CH de Niort); M. Chansombat, C. Charpentier, F. Damond, B. Diallo, X. Duval, Z. Julia, R. Landman, S. Legac, C. Rioux, P. Yeni (CHU Bichat Claude Bernard de Paris); A. Krivine, P. Blanche (Hôpital Cochin de Paris); A. Cros, P. Gazelet, J. Ghosn, A. Krivine, A. Sobel (Hôpital Hôtel Dieu de Paris); B. Bercot, M. Diemer, M. Parrinello (Hôpital Lariboisière de Paris); C. Bey Boumezzag, L. Bodard, S. Gibert, F. X. Huche, L. Raffenne, M. Strebler (Institut Mutualiste Montsouris de Paris); C. Blanc, E. Bourzam, B. Hansel, C. Lupin, M. Wirden (Hôpital de la Pitié Salpêtrière de Paris); E. Bourzam, L. Collias, J. Effa, C. Jung, J. Pavie, H. Pere, A. Si Mohamed (Hôpital Européen Georges Pompidou de Paris); C. Delaugerre, L. Gerard, B. Loze, S. Maylin, R. Nabias, D. Ponscarne (Hôpital Saint Louis de Paris); J. Deleuze, F. Rozenberg (Hôpital Saint Vincent de Paul de Paris); B. Bachour, F. Bani-Sadr, J. Chas, M. Hamidi, L. Kherallah, S. Le Nagat, C. Le Pendeven, F. Moreau, J. C. Nicolas, V. Schneider (Hôpital Tenon de Paris); M. D. Tabone, G. Vaudre (Hôpital Trousseau de Paris); G. Giraudeau, G. Le Moal, D. Plainchamp (CHU de Poitiers); G. Blondin, I. Dorval, J. C. Duthe, P. Perfezou (CH de Cornouaille de Quimper); J. L. Berger, V. Brodard, I. Kmiec, C. Rouger, C. Strady (CHU de Reims); J. M. Chappelin, A. Maillard, M. Ratajczak (CHU de Rennes); Y. Debab, F. De Oliveira, A. Depatureaux, I. Gueit, V. Lemee, D. Theron (CHU de Rouen); I. Pasdeloup, P. Camps (CH Saintonge de Saintes); C. Bigaillon, C. Ficko, C. Imbert, C. Rapp (Hôpital d'Instruction des Armées Bégin de Saint Mandé); C. Grand, C. Michau (CH de Saint Nazaire); D. Bornarel, P. Devillier, E. Farfour, C. Majerholc, D. Vignon, D. Zucman (Hôpital Foch de Suresnes); M. El Addouli, M. F. Danjoux, J. Journe, Y. Leveneur (CH de Bigorre de Tarbes); B. Marchou, F. Nicot, F. PrevotEAU Du Clary (CHU de Toulouse); S. Bonne (CH de Tourcoing).

Titre : Infection par le VIH-1 groupe O : Etude des caractéristiques épidémiologiques et de la réponse immuno-virologique aux antirétroviraux

Mots clés : VIH-1 groupe O, diversité génétique du VIH, traitements antirétroviraux, réponse immuno-virologique

Résumé : Le VIH-1 groupe O (VIH-1/O) est un groupe divergent de VIH-1, endémique au Cameroun, plus de 140 cas ont été identifiés en France depuis 1992. L'objectif de ce travail était déterminer les caractéristiques épidémiologiques des VIH-1/O et, d'évaluer l'impact de la diversité sur l'évolution naturelle de l'infection et sur la réponse immuno-virologique aux traitements.

En France, l'analyse de données recueillies chez 101 patients conduit à conclure que l'évolution spontanée de l'infection par le VIH-1/O, en termes de décroissance du nombre de lymphocytes CD4 et de progression vers un stade Sida clinique, serait intermédiaire entre celle des VIH-1/M et celle des VIH-2.

Nous avons confirmé *in vivo* la résistance aux INNTI des VIH-1/O, la remontée des CD4 sous traitement étant significativement plus faible que

chez les patients traités par une autre combinaison. Une des caractéristiques des VIH-1/O est un niveau de réplication virale significativement plus faible que celle des VIH-1/M avant l'initiation du traitement. Cela n'a pas d'impact sur la survenue de l'indéteçtabilité après la mise au traitement, qui est similaire dans les deux groupes. La réponse immunologique des patients VIH-1/O est très proche de celle des patients VIH-1/M en France. La comparaison entre deux populations suivis au Cameroun montre une réponse immuno-virologique significativement plus faible des patients VIH-1/O, mais cette différence est cliniquement peu importante.

La prise en charge des patients VIH-1/O suivant les recommandations mises en place pour les VIH-1/M est donc efficace si elle ne comporte pas d'INNTI.

Title: HIV-1 group O infection: Study of the epidemiological characteristic and the immuno-virological response to ART.

Keywords : HIV-1 group O, HIV genetic diversity, antiretroviral treatment, immuno-virological response

Abstract: HIV-1 group O (HIV-1/O) is genetically distinct from HIV-1/M and is endemic in Cameroon while in France more than 140 HIV-1/O were diagnoses since 1992. The aim of this work was to determine HIV-1/O epidemiological characteristics, and to evaluate infection natural evolution and immuno-virological response to treatment.

In France, based on a large series of 101 HIV-1/O patients, we demonstrated that the natural evolution of HIV-1/O was in between the evolution of HIV-2 and HIV-1/M, but closer to HIV-1/M. We also confirmed *in vivo* HIV-1/O natural resistance to INNTI treatment. Our work demonstrates that one of the HIV-1/O characteristic is the lower CVp before treatment compared to HIV-1/M in naïve

patient. This difference had no impact on the virological responses to cART. The proportion of patients with an undetectable pVL was similar between the two groups one year after the beginning of the treatment. Immunological response was very close between HIV-1/O and HIV-1/M in France. But when the two populations were compared in Cameroon, the immunological response to cART was lower for HIV-1/O patients than for HIV-1/M patients, although this difference didn't had clinical consequences.

HIV-1/O medical care based on HIV-1/M guidelines is highly efficient if the treatment doesn't include NNRTI treatment.



