



HAL
open science

Pronostic à long terme des personnes diagnostiquées en primo-infection VIH-1

Sophie Novelli

► **To cite this version:**

Sophie Novelli. Pronostic à long terme des personnes diagnostiquées en primo-infection VIH-1. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASS079 . tel-03035278

HAL Id: tel-03035278

<https://theses.hal.science/tel-03035278v1>

Submitted on 2 Dec 2020

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.

Pronostic à long terme des personnes diagnostiquées en primo-infection VIH-1

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570, Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : santé publique - épidémiologie
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, 94807, Villejuif, France.
Réfèrent : Faculté de médecine

Thèse présentée et soutenue à Le Kremlin-Bicêtre, le 2 juin 2020, par

Sophie, Mathilde NOVELLI

Composition du Jury

Olivier LAMBOTTE PU-PH, Université Paris-Saclay	Président
Cyrille DELPIERRE DR, INSERM Toulouse	Rapporteur & Examineur
Rodolphe THIÉBAUT PU-PH, Université de Bordeaux	Rapporteur & Examineur
Barbara DUFOUR Professeure, Anses-EnvA	Examinatrice
Karine LACOMBE PU-PH, Sorbonne Université	Examinatrice
Laurence MEYER PU-PH, Université Paris-Saclay	Directrice de thèse

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Olivier Lambotte,

Qui me fait l'honneur de présider ce jury.

Soyez assuré de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Rodolphe Thiébaud et Monsieur le Docteur Cyrille Delpierre,

Pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail.

Je vous remercie beaucoup de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté cette fonction et du temps précieux que vous y avez consacré.

À Mesdames les Professeures Barbara Dufour et Karine Lacombe,

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Soyez assurées de toute ma reconnaissance

À Madame la Professeure Laurence Meyer,

Pour sa direction tout au long de cette thèse et pour la confiance qu'elle m'a témoignée.

Merci Laurence de m'avoir accueillie dans ton équipe alors que je sortais de l'école vétérinaire. Merci de m'avoir guidée dans ma découverte du monde de la recherche et du VIH. Merci de m'avoir permis de profiter pleinement de ces années de thèse et de m'avoir toujours encouragée à faire preuve de curiosité et à profiter de chaque occasion d'apprendre.

À Madame la Professeure Cécile Goujard,

Pour sa direction tout au long de cette thèse.

Merci Cécile pour ta bienveillance, ta gentillesse et ta disponibilité malgré tes nombreuses obligations et responsabilités.

À Mesdames les Docteurs Camille Lécuroux, Christine Bourgeois et Véronique Avettand-Fenoël,

Pour leur précieuse contribution à ce travail.

À l'ensemble des participants de la cohorte PRIMO,

À mes collègues de l'U1018,

Dont j'ai eu la chance de croiser le chemin et qui ont contribué à la beauté et la douceur de ces trois ans et demi.

À l'École Doctorale de Santé Publique,

Merci particulièrement à Fabienne qui s'est si bien occupée de tous ses doctorants.

À tous les enseignants ayant contribué à ma formation en épidémiologie.

À ceux dont les rires résonnent encore au 4^{ème} étage,

Arnouille la fripouille,

Mon acolyte de la cellule écologique, qui a été aux premières loges tout du long. Merci pour ton soutien indéfectible, dans les hauts et dans les bas, et dans les tréfonds de mes goûts musicaux.

Lorraine,

En hommage à tes sauts de cabri dans le couloir, tes bons plans « *jamais une pinte à plus de 5€* », ton talent pour immortaliser les couchers de soleil sur Bicêtre et ta capacité, en peu de mots, à me redonner confiance en moi. Pour ta présence quotidienne ces trois derniers mois. Merci chaton !

Tatiana,

Avec un pincement au cœur et le début d'un fou rire à la pensée de ton Poussimouche, de cette après-midi passée à relier à la main mon rapport de M2, de ton coaching sur la côte de Gentilly et de notre mémorable duo Calinou/Caribou à Lisbonne.

Rémy,

Avec toute ma reconnaissance pour ton rôle de médiateur dans ma relation conflictuelle avec Dolorès. « *Heee RéYYY !!* », dis-moi qu'on n'a pas fini de pédaler ensemble dans Paris et de « forcer » les barrages de CRS !

En souvenir de nos danses de la citrouille, de Queen et Manu Chao qui retentirent si souvent au fond du couloir,

En hommage à nos talents artistiques divers.

À Asma,

Qui m'a si souvent vue débarquer dans son bureau : « *J'ai une question !* ». Un immense merci pour ton aide quotidienne depuis mon arrivée dans l'équipe, en particulier pour tes conseils relationnels et communicationnels toujours avisés et si précieux – vraiment, qu'aurais-je fait sans toi ?

À notre irremplaçable Faroudy,

Merci pour ton dynamisme et la bonne humeur que tu distilles dans cette équipe, qui ne serait pas la même sans toi. Merci d'avoir toujours été là dès que j'avais besoin d'un conseil, d'un avis, d'une relecture ou pour me faire peur en attendant une réponse des reviewers ...

À l'inégalable duo Arige/Bachir,

Pour sa gentillesse et son immense générosité.

Tout particulièrement merci Arige pour ton état d'esprit positif, ta joie communicative et tes encouragements depuis le début à profiter de chaque instant.

À Raphaël et Charlotte,

Pour avoir enduré le récit de mes déboires sans perdre patience quand je me la jouais (légèrement) *Calimero*.

À mes amis de différents horizons qui ont suivi ces trois ans et demi de plus ou moins loin,

Natacha,

Qui me regardait écrire dans le train l'été dernier. Merci pour tes encouragements à aller de l'avant et à vivre pleinement. Et maintenant « *Liberté !* »

La troupe de Vaugirard et les copains de la Sorbonne,

Qui se sont inquiétés de savoir si j'allais bien et où j'en étais.

Tout particulièrement, Thibaud, Jérôme, Jocelyne et Élin, toujours partants pour un verre, sans raison particulière ou pour célébrer chaque petit pas.

On se prévoit une « *party* » pour fêter ça, avec ou sans crêpes.

Nicolas L.,

En souvenir de notre rencontre à mon premier IWHOD lisboète. Merci pour ta constante bienveillance et tes encouragements sincères tout au long de ces années.

Marion,

Pour les escapades le temps d'un week-end à Cannes ou à Londres, dont je revenais gonflée à bloc comme si j'étais partie un mois. Merci de ton amitié fidèle, année après année. En dépit de la distance qui nous sépare, chaque fois qu'on se retrouve j'ai l'impression de t'avoir quittée la veille ou presque à la porte de Pierre Termier.

Les vétos, ceux restés à Paris et ceux qui se sont éloignés,

Pour la douceur des années Alforiennes passées à vos côtés dont le souvenir ne m'a jamais quittée.

Une pensée particulière pour Margot – Courage Bobby, tu en verras le bout toi aussi !

À mes parents,

Pour leur présence et leur résilience. Merci.

À Julia et Moishe,

TABLE DES MATIÈRES

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES	11
TABLES DES ILLUSTRATIONS	13
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	15
I. INTRODUCTION GÉNÉRALE	17
1. CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE	19
1.1. Diminution de la mortalité et vieillissement des personnes vivant avec le VIH	19
1.2. Poids croissant des comorbidités non liées au VIH	19
1.3. Comparaison à la population non VIH.....	20
1.4. Facteurs de comorbidités non liés au VIH	21
2. TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ET DÉTERMINANTS DU PRONOSTIC	22
2.1. Histoire naturelle de l'infection par le VIH	22
2.2. Impact du traitement précoce.....	25
2.3. Impact du traitement en primo-infection.....	26
2.4. Reconstitution immunitaire sous traitement.....	27
3. INFLAMMATION ET ACTIVATION IMMUNITAIRE.....	29
3.1. Au cours de l'histoire naturelle du VIH	31
3.2. Sous traitement antirétroviral.....	31
3.3. Valeur pronostique des marqueurs d'inflammation et d'activation immunitaire	32
3.4. Impact du traitement en primo-infection.....	34
3.5. Comparaison à une population non infectée par le VIH	35
4. PROBLÉMATIQUE	37
II. OBJECTIFS	39
III. PARTICIPANTS ET MÉTHODES	43
1. LA COHORTE ANRS CO6 PRIMO.....	45
1.1. Critères d'inclusion et de non-inclusion	46
1.2. Modalités de suivi et biothèques	47
1.3. Évolution des recommandations de prise en charge de la primo-infection VIH-1	47
1.4. Caractéristiques des participants à la cohorte	49

IV. IMPACT À LONG TERME DU TRAITEMENT EN PRIMO-INFECTION, PAR RAPPORT À UN TRAITEMENT DIFFÉRÉ | ÉTUDE ACTIPRIM..... 51

1. RÉSUMÉ	53
2. INTRODUCTION	55
3. PARTICIPANTS ET MÉTHODES	56
3.1. Participants	56
3.2. Mesures.....	56
3.3. Analyses statistiques	59
4. RÉSULTATS.....	61
4.1. Caractéristiques prétraitement des participants.....	61
4.2. Réponse immunologique et dynamique des niveaux d'ADN VIH total	63
4.3. Dynamiques des marqueurs inflammatoires jusqu'à 36 mois	68
4.4. Suivi à très long terme : dernière visite sous traitement (médiane : 7 ans)	71
4.5. Analyses de sensibilité.....	76
5. DISCUSSION.....	77
5.1. Résultats principaux.....	77
5.2. Effets de sélection.....	77
5.3. Inflammation à long terme sous traitement.....	78
5.4. Restauration immunitaire et niveaux d'ADN VIH total à long terme.....	80
6. CONCLUSION.....	82

V. IMPACT À LONG TERME DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL : COMPARAISON À DEUX POPULATIONS NON VIH DE LA COHORTE ANRS COHVAC ET DE L'ESSAI ANRS IPERGAY | ÉTUDE BASIHC..... 83

1. RÉSUMÉ	85
2. INTRODUCTION	87
3. PARTICIPANTS ET MÉTHODES	89
3.1. Participants	89
3.2. Mesures.....	92
3.3. Analyses statistiques	93
4. RÉSULTATS.....	95
4.1. Caractéristiques des participants.....	95
4.2. Impact de l'infection par le VIH-1	97
4.3. Facteurs associés aux niveaux inflammatoires.....	110
5. DISCUSSION.....	114
5.1. Caractérisation de l'inflammation chronique sous traitement ARV	114
5.2. Identification d'un nombre restreint de participants PRIMO avec de faibles niveaux inflammatoires sous traitement.....	115
5.3. Comparaison Cohvac - Ipergay.....	116
5.4. Limites et perspectives.....	117
6. CONCLUSION.....	119

VI. IMPACT À LONG TERME DU TRAITEMENT EN PRIMO-INFECTION : COMPARAISON HOMMES – FEMMES | ÉTUDE FEMMES..... 121

1. RÉSUMÉ.....	123
2. INTRODUCTION.....	125
3. PARTICIPANTS ET MÉTHODES.....	127
3.1. Participants.....	127
3.2. Mesures.....	128
3.3. Analyses statistiques.....	128
4. RÉSULTATS.....	130
4.1. Caractéristiques des participants.....	130
4.2. Impact du traitement en primo-infection.....	134
4.3. Analyses de sensibilité.....	141
5. DISCUSSION.....	143
5.1. Résultats principaux.....	143
5.2. Réponse virologique.....	143
5.3. Réponse immunologique.....	144
5.4. Réservoir viral.....	145
5.5. Interaction âge - sexe.....	146
5.6. Limites : effets de sélection et confusion résiduelle.....	147
6. CONCLUSION.....	148

VII. CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET PERSPECTIVES..... 149

1. SYNTHÈSE.....	151
1.1. Réponse immunovirologique (charge virale, nombre de CD4, ratio CD4/CD8, ADN VIH total).....	151
1.2. Inflammation et activation immunitaire à long terme sous traitement.....	152
2. PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS.....	155

RÉFÉRENCES..... 157

ANNEXES..... 177

Annexe 1. Formes de latence du VIH.....	179
Annexe 2. Étude ACTIPRIM : Article publié dans une revue à comité de lecture (version acceptée).....	181
Annexe 3. Étude ACTIPRIM : Différences moyennes [IC 95 %] entre les groupes différé (référence) et immédiat à différents temps de traitement.....	209
Annexe 4. Étude BASIHC : Comparaison des hommes Primo et Ipergay avec ajustement supplémentaire sur l'IMC.....	211
Annexe 5. Étude FEMMES : Article publié dans une revue à comité de lecture.....	215

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Articles publiés en lien avec le travail doctoral

Novelli S., Lécuroux C., Avettand-Fenoël V., Seng R., Essat A., Morlat P., Viard J.-P., Rouzioux C., Meyer L., Goujard C., (2018). Long-term therapeutic impact of the timing of antiretroviral therapy in patients diagnosed with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin. Infect. Dis.* 66(10), 1519–1527

Novelli S., Delobel P., Bouchaud O., Avettand-Fenoël V., Fialaire P., Abel S., Souala F., Raffi F., Catalan P., Weiss L., Meyer L., Goujard C., (2020). Enhanced immunovirological response in women compared to men after antiretroviral therapy initiation during acute and early HIV-1 infection: results from a longitudinal study in the French ANRS PRIMO cohort. *J. Int. AIDS Soc.* 23(4), e25485

Article en préparation

Novelli S., Lécuroux C., Reynes J., Villemant A., Blum L., Essat A., Avettand-Fenoël V., Launay O., Molina J.-M., Goujard C., Bourgeois C., Meyer L., Persistent monocyte activation in people followed since acute and early HIV-1 infection compared with two well-characterized groups of HIV-uninfected controls

Autre publication

Stefic K., **Novelli S.**, Mahjoub N., Seng R., Molina J.-M., Cheneau C., Barin F., Chaix M.-L., Meyer L., Delaugerre C., the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) PRIMO Study Group, (2018). Nonreactive Human Immunodeficiency Virus Type 1 Rapid Tests After Sustained Viral Suppression Following Antiretroviral Therapy Initiation During Primary Infection. *J. Infect. Dis.* 217(11), 1793–1797.

Communications affichées

Novelli S., Lécuroux C., Avettand-Fenoël V., Seng R., Essat A., Morlat P., Viard J.-P., Rouzioux C., Meyer L., Goujard C., Long term outcome of patients after HIV-1 primary infection in the ANRS PRIMO cohort, 21st International Workshop on HIV and Hepatitis Observational Databases (IWHOD), March 30th - April 1st, 2017, Lisbon, Portugal

Novelli S., Lécuroux C., Avettand-Fenoël V., Seng R., Essat A., Morlat P., Viard J.-P., Rouzioux C., Meyer L., Goujard C., Long term outcome of patients after HIV-1 primary infection in the ANRS PRIMO cohort, 9th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Science, July 23 - 26, 2017, Paris, France

Novelli S., Delobel P., Bouchaud O., Avettand-Fenoël V., Fialaire P., Abel S., Souala F., Raffi F., Catalan P., Weiss L., Meyer L., Goujard C., Impact à long terme du traitement en primo-infection : Comparaison hommes – femmes, Séminaire de l'ANRS, 25 - 26 Novembre 2019, Paris, France

Novelli S., Delobel P., Bouchaud O., Avettand-Fenoël V., Fialaire P., Abel S., Souala F., Raffi F., Catalan P., Weiss L., Meyer L., Goujard C., Long-term sex-differences in outcomes following acute HIV-1 infection, 27th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), March 8 – 11, 2020, Boston, Massachusetts, United States.

Novelli S., Lécuroux C., Reynes J., Villemant A., Blum L., Essat A., Avettand-Fenoël V., Launay O., Molina J.-M., Goujard C., Bourgeois C., Meyer L., Persistent immune activation in HIV-1 treated subjects compared with non-HIV controls, 27th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), March 8 – 11, 2020, Boston, Massachusetts, United States.

TABLES DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1. Histoire naturelle du VIH	22
Figure 2. Étapes de la primo-infection VIH	24
Figure 3. Initiation d'un traitement antirétroviral en primo-infection VIH-1 dans la cohorte ANRS PRIMO, selon le nombre de CD4 au diagnostic.	48
Figure 4. Plan d'étude et points de comparaisons des groupes de traitement	58
Figure 5. Modélisation de l'évolution moyenne des marqueurs immunovirologiques selon le moment d'initiation du traitement	65
Figure 6. Niveaux d'inflammation en primo-infection (PI), prétraitement (Pre-ART) et à 36 mois de traitement (TT36) selon le moment d'initiation du traitement	70
Figure 7. Niveaux d'inflammation et d'activation des lymphocytes T à la dernière visite sous traitement efficace (> 36 mois)	75
Figure 8. Sélection des participants issus de la cohorte ANRS PRIMO pour l'étude BASIHC	90
Figure 9. Visualisation des profils inflammatoires sous forme de diagramme en radar	98
Figure 10. Analyse en composantes principales	105
Figure 11. Niveaux inflammatoires mesurés en primo-infection chez les participants « Primo » ayant précédemment été inclus dans l'étude ACTIPRIM	109
Figure 12. Sélection des participants de l'étude FEMMES	127
Figure 13. Évolution du nombre de CD4 selon l'âge	133
Figure 14. Délai de réponse virologique selon le sexe, estimé par la méthode de Kaplan- Meier	135
Figure 15. Modélisation de l'évolution moyenne des marqueurs immunovirologiques selon le sexe	138

TABLEAUX

Tableau 1. Médiateurs de l'inflammation et de l'activation immunitaire fréquemment étudiés dans l'infection par le VIH.....	30
Tableau 2. Caractéristiques à l'inclusion des participants de la cohorte ANRS PRIMO	49
Tableau 3. Caractéristiques des participants à l'inclusion et à l'initiation du traitement.....	62
Tableau 4. Cinétique des marqueurs immunovirologiques selon le moment d'initiation du traitement.....	66
Tableau 5. Estimations marginales [IC 95 %] à différents temps de traitement	67
Tableau 6. Caractéristiques des participants à la dernière visite sous traitement, n = 106	72
Tableau 7. Caractéristiques des participants au moment de l'étude.....	96
Tableau 8. Impact de l'infection VIH sur chaque marqueur inflammatoire	99
Tableau 9. Comparaison des participants « Primo » cluster 1 et 2	108
Tableau 10. Comparaison des hommes « Cohvac » et « Ipegay ».....	113
Tableau 11. Caractéristiques des participants de la cohorte ANRS PRIMO en primo-infection, selon le sexe	131
Tableau 12. Principaux facteurs associés aux paramètres immunovirologiques en primo-infection.....	132
Tableau 13. Réponse virologique et survenue d'un rebond viral sous traitement initié en primo-infection.....	136
Tableau 14. Cinétique des marqueurs immunovirologiques selon le sexe après initiation d'un traitement en primo-infection.....	139
Tableau 15. Différences moyennes entre hommes (référence) et femmes à l'initiation du traitement et sous traitement prolongé	140

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

ACP	Analyse en Composantes Principales
ANRS	Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales
ARV	Antirétroviral
ATHENA	<i>AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (anglais)</i>
CAH	Classification Ascendante Hiérarchique
CMV	Cytomégalovirus
COBRA	<i>COmorBidity in Relation to AIDS (anglais)</i>
COHERE	<i>Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (anglais)</i>
EIA	<i>Enzyme ImmunoAssay (anglais)</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunossorbent Assay (anglais)</i>
HR	<i>Hazard ratio (anglais)</i> , rapport des risques instantannés
HSH	Homme ayant des rapports Sexuels avec des Hommes
HTLV	<i>Human T-cell Lymphotropic Virus (anglais)</i> , virus T-lymphotrope humain
IC 95 %	Intervalle de Confiance à 95 %
I-FABP	<i>Intestinal Fatty-Acid Binding Protein (anglais)</i>
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INTI	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INSTI	Inhibiteur de l'Intégrase
IP	Inhibiteur de la Protéase
IP/r	Inhibiteur de la Protéase boosté
IP-10	<i>Interferon gamma-induced Protein 10 (anglais)</i>
IPERGAY	Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays
IQR	<i>Interquartile range (anglais)</i> , écart interquartile
IST	Infection Sexuellement Transmissible
LAP	<i>Latency Associated Peptide (anglais)</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemotactic Protein 1 (anglais)</i>
OR	<i>Odds Ratio (anglais)</i>
PBMC	<i>Peripheral Blood Mononuclear Cell (anglais)</i> , cellules mononuclées du sang périphérique
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction (anglais)</i> , réaction de polymérisation en chaîne
PVVIH	Personne Vivant avec le VIH

QVOA	<i>Quantitative Viral Outgrowth Assay (anglais)</i>
Sida	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SMART	<i>Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (anglais)</i>
SPARTAC	<i>Short Pulse Anti-Retroviral Therapy at Seroconversion (anglais)</i>
START	<i>Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (anglais)</i>
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor α (anglais)</i>
TNFR	<i>Tumor Necrosis Factor Receptor (anglais)</i>
VACS	<i>Veterans Aging Cohort Study (anglais)</i>
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH-1	Virus de l'Immunodéficience Humaine

I. INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

1.1. Diminution de la mortalité et vieillissement des personnes vivant avec le VIH

Depuis l'introduction en 1996 des multithérapies antirétrovirales (ARV), la mortalité des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) a considérablement diminué (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), 2008 ; Sabin, 2013). Cette réduction de la mortalité a transformé le VIH en une maladie chronique pour les individus ayant accès au traitement et concourt au vieillissement de la population VIH. Dans les pays à revenu élevé, le pourcentage des PVVIH âgées de plus de 50 ans augmente rapidement (Wing, 2016). Aux États-Unis, environ 47 % des PVVIH en 2015 avaient plus de 50 ans, et 18 % plus de 60 ans (Centers for Disease Control and Prevention, 2018). En France, d'après les données combinées des cohortes Aquitaine ANRS CO3 et FHDH ANRS CO4, 49 % des personnes suivies dans ces deux cohortes avaient plus de 50 ans, et 16 % plus de 60 ans en 2015, contre respectivement 35 et 11 % en 2011 (Morlat, 2018). Les données de la cohorte néerlandaise ATHENA prévoient que d'ici 2030 73 % des PVVIH aux Pays-Bas seront âgées de plus de 50 ans, contre 28 % en 2010 (Smit *et al.*, 2015).

1.2. Poids croissant des comorbidités non liées au VIH

Conséquence de l'efficacité des traitements ARV et du vieillissement de la population VIH, l'importance relative de la mortalité non liée au sida a augmenté (Weber *et al.*, 2013 ; Smith *et al.*, 2014 ; Sellier *et al.*, 2019). Le vieillissement avec le VIH s'accompagne souvent du développement de comorbidités, dont à la fois l'âge, l'infection par le VIH ou ses traitements sont facteurs de risque : notamment maladies cardiovasculaires, hypertension, diabète sucré de type 2, maladie rénale chronique, ostéopénie/ostéoporose et cancers non classant sida (Deeks, 2011). De plus, ces comorbidités s'agrègent dans des schémas complexes de multimorbidité, généralement définie comme la présence concomitante de plus de deux ou trois comorbidités non infectieuses chez un même individu. Selon les prévisions de la cohorte néerlandaise ATHENA, le pourcentage de PVVIH aux Pays-Bas souffrant d'au moins une comorbidité devrait être de 84 % en 2030, contre 29 % en 2010, et le pourcentage de PVVIH présentant au moins trois comorbidités de 28 % en 2030, contre 3 % en 2010 (Smit *et al.*, 2015). Par ailleurs, l'allongement de l'espérance de vie des PVVIH va de pair avec une augmentation de la durée d'exposition aux antirétroviraux et à leur potentielle toxicité sur le long terme, qui reste à déterminer pour les traitements actuels.

1.3. Comparaison à la population non VIH

Comparées à la population générale, les PVVIH ont, à un âge donné, une prévalence plus élevée pour les maladies non transmissibles précédemment évoquées (Deeks, 2011). Les résultats de la cohorte néerlandaise AGEhIV et de la cohorte américaine des vétérans VACS rapportent également une plus grande prévalence de maladies cardiovasculaires, d'altération de la fonction rénale et de cancers non classant sida chez les PVVIH, comparées à des contrôles non infectés par le VIH ayant des caractéristiques sociodémographiques, un accès aux soins et un mode de vie comparables (Schouten *et al.*, 2014 ; Althoff *et al.*, 2015). De plus, certaines études semblent indiquer que des maladies liées à l'âge surviendraient plus précocement chez les PVVIH que chez les personnes non infectées par le VIH (Desquilbet *et al.*, 2007 ; Guaraldi *et al.*, 2011 ; Schouten *et al.*, 2014). Ces données concordent avec l'observation globalement d'un sur-risque de mortalité chez les PVVIH, par rapport à la population générale (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), 2008 ; May *et al.*, 2011) et également en comparaison à des contrôles non infectés par le VIH ayant des caractéristiques similaires aux PVVIH étudiées (Wada *et al.*, 2013 ; Marcus *et al.*, 2016). Plusieurs études indiquent cependant que les PVVIH prises en charge suffisamment tôt et présentant une réponse optimale au traitement ARV (charge virale contrôlée, nombre de CD4 \geq 500 cellules/mm³) auraient une espérance de vie similaire à la population générale (Lewden *et al.*, 2012 ; Rodger *et al.*, 2013 ; May *et al.*, 2014). Récemment, Marcus *et al.* ont rapporté une amélioration de l'espérance de vie des PVVIH au cours des dernières années, avec dans la cohorte Kaiser Permanente California une différence de seulement 3 ans entre les participants traités tôt (CD4 > 500 cellules/mm³) et des témoins comparables non infectés par le VIH sur la période 2014 – 2016. Cependant les PVVIH avaient 16 ans de moins d'espérance de vie en bonne santé, *i.e.* sans comorbidité cardiovasculaire, respiratoire, rénale, hépatique, diabète ou cancer, que les individus non infectés par le VIH ; et cet écart ne diminuait pas au cours des années, entre 2000 et 2016 (Marcus *et al.*, 2020).

À ces données de morbidité et mortalité s'ajoute l'observation chez les PVVIH traitées d'un phénotype inflammatoire associé à l'immunosénescence semblable à celui présent chez les personnes vieillissantes non infectées par le VIH, ce qui laisse penser que le VIH pourrait accélérer et/ou accentuer le vieillissement par des voies et des mécanismes communs au processus de vieillissement naturel (Pathai *et al.*, 2014).

1.4. Facteurs de comorbidités non liés au VIH

Les PVVIH ont souvent des comportements qui les exposent à un risque élevé de morbidité/mortalité, notamment des taux élevés de tabagisme, de consommation d'alcool et de drogues récréatives, y compris dans des populations relativement âgées (> 50 ans) (Friis-Møller *et al.*, 2003 ; Green *et al.*, 2010 ; Michel *et al.*, 2010 ; Mimiaga *et al.*, 2013 ; Edelman *et al.*, 2014 ; Tron *et al.*, 2014 ; Park *et al.*, 2016). La consommation de substances est associée à une moins bonne adhérence au traitement ARV (Malta *et al.*, 2008). Une étude danoise a mis en évidence que les PVVIH sous traitement perdraient plus d'années de vie en raison du tabagisme qu'en raison de leur infection par le VIH elle-même (Helleberg *et al.*, 2015). Selon une autre étude, l'arrêt de la consommation de tabac pourrait prévenir près de 40 % des infarctus du myocarde chez les PVVIH (Rasmussen *et al.*, 2015).

De plus, les co-infections par les virus de l'hépatite C (VHC) ou de l'hépatite B (VHB) sont relativement fréquentes chez les PVVIH, en raison de voies communes de transmission avec le VIH. En France, les dernières enquêtes disponibles chez les PVVIH estimaient la prévalence d'une infection VHB active (antigénémie HBs ou détection de l'ADN VHB) à environ 7 % en 2009 et la séroprévalence pour le VHC entre 16 et 18 %. Les usagers de drogues représentaient 54 à 62 % des personnes co-infectées VIH-VHC, et les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) 13 à 20 % (données issues de la base FHDH 2010 et de l'enquête VESPA 2011) (Cacoub *et al.*, 2015). Deux méta-analyses ont montré que les PVVIH co-infectées par le VHC ou le VHB présentent des taux de mortalité toutes causes plus élevés que les individus mono-infectés par le VIH (Chen *et al.*, 2009 ; Nikolopoulo *et al.*, 2009). Le VHC et le VHB n'ont pas d'impact sur la progression clinique du VIH chez les individus sous ARV. En revanche, en synergie avec les virus des hépatites et à la faveur d'un contexte pro-inflammatoire systémique et tissulaire, le VIH majore le risque de progression de l'hépatite chronique vers la fibrose, la cirrhose voire le carcinome hépatocellulaire. À cela peut s'ajouter la toxicité hépatique de certains antirétroviraux, en particulier ceux de première génération. L'atteinte hépatique est une cause majeure de décès chez les individus co-infectés, particulièrement par le VHC (Operskalski et Kovacs, 2011). Par ailleurs, l'infection par le VHC est un facteur de risque de survenue de comorbidités métaboliques, rénales, vasculaires et de cancers chez les PVVIH (Lo Re, 2017). L'impact de la co-infection par le VHC est toutefois susceptible de diminuer dans les années à venir du fait de la forte dynamique de mise sous agents viraux directs depuis 2016 et sachant que la guérison de l'hépatite C réduit significativement la mortalité (Morlat, 2017).

2. TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ET DÉTERMINANTS DU PRONOSTIC

2.1. Histoire naturelle de l'infection par le VIH

Les premières semaines de l'infection par le VIH, période appelée primo-infection (voir encadré [La primo-infection VIH-1](#)), se caractérisent par une réplication virale intense, particulièrement dans le tissu digestif, l'appareil génital et le système nerveux central. Après un pic de charge virale, la réplication virale diminue spontanément mais persiste, atteignant ce que certains appellent un point d'équilibre, d'autant plus élevé que le pic fut important (Robb *et al.*, 2016). L'intégration du génome du virus dans les cellules cibles du VIH, principalement les lymphocytes T-CD4, se fait dans les premiers jours de l'infection et aboutit à la constitution des réservoirs du VIH (Ananworanich *et al.*, 2016). En l'absence de traitement, le nombre de CD4 continue de diminuer, à une vitesse variable selon les individus, menant à l'installation d'un déficit immunitaire, jusqu'au stade sida ([Figure 1](#)). Dans l'histoire naturelle du VIH, la charge virale plasmatique et le nombre de CD4 sont de très forts prédicteurs de la progression vers le sida et le décès (Mellors *et al.*, 1997).

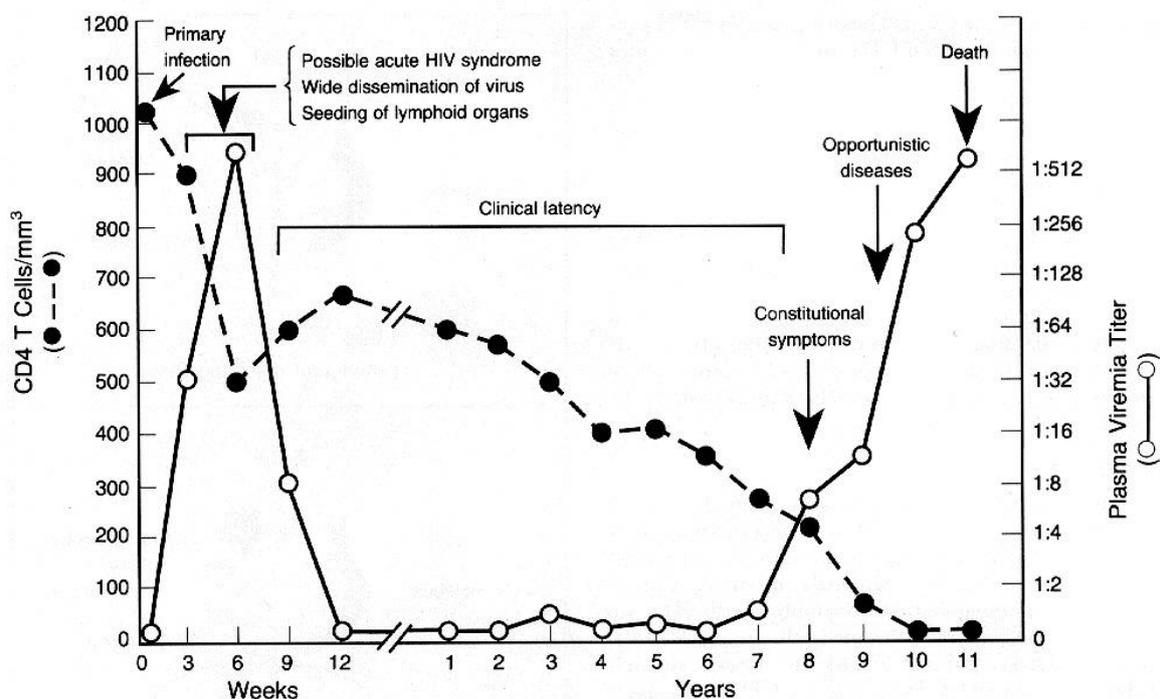


Figure 1. Histoire naturelle du VIH

Reproduced with permission from Pantaleo *et al.*, (1993) The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med* 328(5), 327-335. Copyright © Massachusetts Medical Society.

LA PRIMO-INFECTION VIH-1

Les premières semaines suivant la contamination par le VIH constituent une période clef au cours de laquelle les réponses immunitaires innées et acquises contre le VIH se mettent en place et le réservoir viral se forme. Différents termes sont utilisés pour désigner cette période : « infection aiguë », « infection récente », ou « primo-infection ».

La classification de référence actuelle dans la littérature internationale est la classification de Fiebig, qui distingue les étapes ou stades successifs du début d'infection à partir de l'apparition séquentielle de différents marqueurs biologiques dans le sang (Fiebig *et al.*, 2003) ([Figure 2](#)). Après une première phase dite d'éclipse, où le virus n'est pas détectable dans le sang, suit une période pré-sérologique, où seule la quantification de la charge virale ou de l'antigène p24 permet le diagnostic de l'infection (stades Fiebig I à II). Apparaissent ensuite progressivement les différents anticorps spécifiques du VIH. Leur séquence d'apparition est mise en évidence par le Western Blot, qui prend alors différentes formes selon l'ancienneté de la contamination (stades Fiebig III à VI).

Historiquement, l'infection aiguë correspondait à la période entre l'acquisition du VIH et l'apparition des anticorps spécifiques du VIH, soit les stades Fiebig I à III. L'infection récente correspondait à une période plus large s'étendant jusqu'à 6 mois post-contamination où le risque de transmission du VIH reste élevé. Toutefois avec l'amélioration de la sensibilité des tests sérologiques, « infection aiguë » et « infection récente » ont tendance à être maintenant regroupées dans la littérature sous l'unique appellation « infection aiguë », parfois également dénommée « primo-infection » (Rutstein *et al.*, 2017).

Le terme « primo-infection » sera préférentiellement employé dans la suite de ce manuscrit.

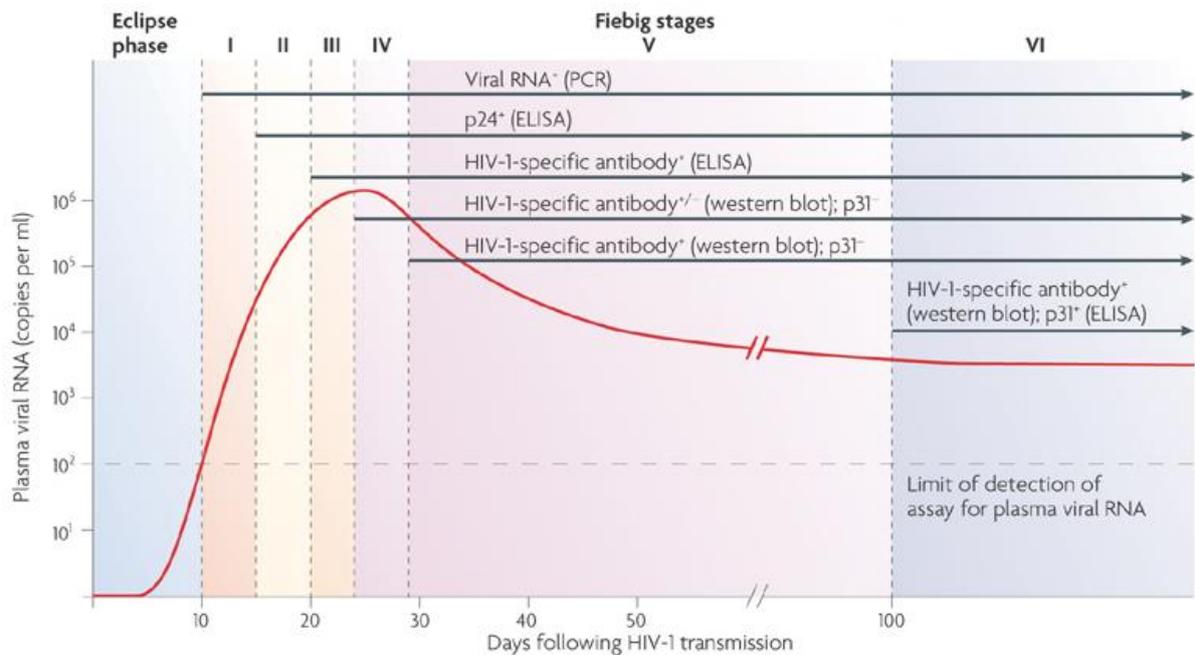


Figure 2. Étapes de la primo-infection VIH

Reprinted by permission from Springer Nature: Springer Nature. *Nature reviews Immunology*. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development, McMichael *et al.*, Copyright © 2010.

Original version from Keele *et al.* (2008) Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc. Natl Acad. Sci.* 105(21), 7552–7557. Copyright © 2008 National Academy of Sciences, USA.

Légende : Classification de Fiebig et cinétique des marqueurs biologiques de l'infection par le VIH, d'après Fiebig *et al.*, 2003

- Stade I** test ARN positif, autres tests négatifs
- Stade II** tests ARN et antigène p24 positifs, autres tests négatifs
- Stade III** tests ARN, antigène p24 et sérologie IgM enzyme immunoassay (EIA) 3^{ème} génération positive, Western Blot négatif^a
- Stade IV** tests ARN et antigène p24 positifs, sérologie EIA IgM positive Western Blot indéterminé
- Stade V** tests ARN et antigène p24 positifs, sérologie EIA IgM positive Western Blot positif^b sauf réactivité p31
- Stade VI** tests ARN et antigène p24 positifs, sérologie EIA IgM positive Western Blot positif complet

^a Western Blot négatif : aucune bande spécifique du VIH réactive

^b Western Blot positif : réactivité d'au moins deux bandes parmi les trois suivantes : p24, gp 41 et gp 120/160

2.2. Impact du traitement précoce

L'objectif principal du traitement ARV est d'empêcher la progression vers le sida et le décès en maintenant ou en restaurant un nombre de CD4 > 500 cellules/mm³. Pour atteindre ce but, le traitement doit permettre le contrôle de la réplication virale, objectivé par une charge virale plasmatique inférieure à un seuil de détection usuel de 40 – 50 copies/mL. La charge virale plasmatique et le nombre de CD4 sont des marqueurs classiques de suivi de l'infection par le VIH. La persistance de l'ADN VIH intégré dans les cellules de l'hôte explique le rebond virologique, c'est-à-dire la reprise de la réplication virale si le traitement est interrompu.

Le « traitement universel », c'est-à-dire le plus tôt possible, dès le diagnostic d'infection par le VIH, quel que soit le nombre de CD4, fait partie des recommandations françaises et internationales depuis respectivement 2013 et 2015 (Morlat, 2013 ; World Health Organization, 2016). Cette recommandation fait notamment suite aux résultats des essais cliniques START¹ et TEMPRANO², qui ont démontré le bénéfice d'initier un traitement ARV chez les individus ayant une numération CD4 élevée (> 500 cellules/mm³) par rapport à un critère de jugement principal composite : tout évènement grave, lié ou non au sida, ou décès (The INSIGHT START Study Group, 2015 ; TEMPRANO ANRS 12136 Study Group *et al.*, 2015). Il a par ailleurs été montré que l'initiation précoce d'un traitement ARV permet une meilleure préservation du système immunitaire : un nombre de CD4 prétraitement élevé reste associé à un nombre de CD4 plus élevé après des années de traitement (Moore et Keruly, 2007 ; Hughes *et al.*, 2011 ; Stirrup *et al.*, 2018 ; Gras *et al.*, 2019).

¹ Essai START : Essai international visant à évaluer l'impact d'un traitement ARV précoce. Parmi des participants ayant à l'inclusion un nombre de CD4 > 500 /mm³, comparaison d'un bras avec « initiation immédiate du traitement ARV » *versus* un bras avec « initiation différée » jusqu'à ce que le nombre de CD4 soit < 350 /mm³ ou jusqu'à la survenue d'un évènement sida.

² Essai TEMPRANO ANRS : Essai conduit dans neuf sites à Abidjan, Côte d'Ivoire, entre 2008 et 2012, visant à évaluer l'impact d'un traitement ARV précoce et/ou du commencement d'un traitement préventif de la tuberculose de 6 mois à l'isoniazide. Comparaison de 4 bras. i) initiation du traitement ARV lorsque le nombre de CD4 < 500 /mm³ ; ii) prophylaxie immédiate d'isoniazide pour 6 mois + initiation du traitement ARV lorsque le nombre de CD4 < 500 /mm³ ; iii) initiation du traitement ARV immédiate ; iv) initiation du traitement ARV immédiate + prophylaxie immédiate d'isoniazide pour 6 mois.

2.3. Impact du traitement en primo-infection

Le diagnostic précoce en primo-infection et le traitement immédiat de l'infection par le VIH sont des déterminants majeurs du pronostic. Le traitement en primo-infection conduit à une meilleure réponse immunologique. Il permet de préserver ou restaurer plus vite le nombre de lymphocytes T-CD4 et un ratio CD4/CD8 supérieur à 1, comparé à un traitement initié en infection chronique, même à un nombre de CD4 élevé (> 500 cellules/mm³) (Seng *et al.*, 2008 ; Hocqueloux *et al.*, 2013 ; Le *et al.*, 2013 ; Thornhill *et al.*, 2016). L'essai SPARTAC³ a montré que différer le traitement à distance de la primo-infection est associé à une épargne thérapeutique généralement de courte durée, compte tenu de la baisse rapide du nombre de lymphocytes T-CD4 en l'absence de traitement. D'autre part, le bénéfice immunovirologique obtenu sous traitement disparaît rapidement en cas d'arrêt thérapeutique, d'où la recommandation de ne pas interrompre un traitement initié en primo-infection (The SPARTAC Trial Investigators, 2013).

Un intérêt majeur du traitement dès la primo-infection est aussi de limiter la formation du réservoir viral, approché par le niveau d'ADN VIH total dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMCs) (Voir encadré [Définition et quantification des réservoirs du VIH](#)) (Ananworanich *et al.*, 2012 ; Hocqueloux *et al.*, 2013 ; Buzon *et al.*, 2014 ; Chéret *et al.*, 2015). Le niveau d'ADN VIH total est pronostique de l'évolution clinique et immunologique, et ce, indépendamment du nombre de CD4 et la charge virale plasmatique (Rouzioux *et al.*, 2005 ; Goujard *et al.*, 2006). Dans l'essai SPARTAC le niveau d'ADN VIH total à l'initiation du traitement était le seul marqueur prédictif du délai jusqu'au rebond virologique après interruption du traitement (Williams *et al.*, 2014). La décroissance du niveau d'ADN VIH total est d'autant plus rapide que le traitement a été initié tôt (Laanani *et al.*, 2015 ; Ananworanich *et al.*, 2016). D'après les données de l'essai ANRS OPTIPRIM-1⁴, le traitement en primo-infection réduit la contribution au réservoir des cellules T-CD4 centrales mémoires à longue demi-vie, au profit de cellules plus différenciées avec une demi-vie plus courte. Cette protection des cellules T-CD4 centrales mémoires est également retrouvée chez les personnes contrôlant

³ Essai SPARTAC : Essai international chez des participants diagnostiqués en primo-infection : comparaison de 3 bras 1) initiation d'un traitement ARV pour 48 semaines puis interruption, 2) initiation d'un traitement ARV pour 12 semaines puis interruption 3) initiation d'un traitement ARV différée, selon le nombre de CD4. Critère de jugement principal : nombre de CD4 < 350 mm³ ou initiation à long terme d'un traitement ARV.

⁴ Essai OPTIPRIM-1 : Essai français multicentrique chez des participants diagnostiqués en primo-infection : comparaison de 2 bras 1) pentathérapie (raltégravir, maraviroc, darunavir/ritonavir et emtricitabine/ténofovir), 2) trithérapie classique (darunavir/ritonavir et emtricitabine/ténofovir).

le virus sans traitement (contrôleurs spontanés et post-traitement) (Chéret *et al.*, 2015). Traiter tôt dans l'objectif d'obtenir un réservoir de petite taille et protéger les cellules centrales mémoires constitue donc une approche pour viser la rémission.

2.4. Reconstitution immunitaire sous traitement

Chez les personnes avec une charge virale contrôlée sous traitement, un nombre de CD4 élevé est associé à une diminution du risque de progression clinique (événement sida ou décès) mais aussi de complications non-sida (Baker *et al.*, 2008 ; Marin *et al.*, 2009 ; Achhra *et al.*, 2010 ; The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord, 2012). De plus, un faible ratio CD4/CD8 est associé à la mortalité non sida, et serait lié à une activation immunitaire persistante sous traitement (*cf. infra*), y compris chez des personnes avec un nombre de CD4 > 500 cellules/mm³ (Sainz *et al.*, 2013 ; Castilho *et al.*, 2014 ; Serrano-Villar *et al.*, 2014a ; Mussini *et al.*, 2015 ; Serrano-Villar et Deeks, 2015 ; Hema *et al.*, 2016 ; Sigel *et al.*, 2017).

DÉFINITION ET QUANTIFICATION DES RÉSERVOIRS DU VIH

(D'après Avettand-Fenoël *et al.*, 2016)

Blankson *et al.* définissent les réservoirs du VIH comme l'ensemble des cellules ou tissus contenant du génome viral inductible et capables de produire du virus infectieux (Blankson *et al.*, 2002). Une définition plus large inclut l'ensemble des cellules ou tissus qui contiennent des formes virales de latence pouvant participer à la pathogénèse du VIH, que ce soit par la production de nouveaux virions et la dissémination de cellules infectées mais aussi par le maintien ou l'amplification des réservoirs via la prolifération des cellules homéostatiques et la transcription et la synthèse de protéines virales sans production de nouveaux virions ([Annexe 1](#)). Les principales cellules infectées sont les lymphocytes T-CD4 et les monocytes et macrophages. Les tissus réservoirs sont des tissus profonds particulièrement denses en cellules lymphocytaires : tissu lymphoïde associé au tube digestif, nœuds lymphatiques, mais aussi système nerveux central et compartiments génitaux. Le sang représenterait moins de 10 % du réservoir du VIH.

Parmi les différents marqueurs de persistance du VIH, l'ADN VIH total dans le sang périphérique est l'un des plus utilisés. L'ADN VIH total est usuellement mesuré par polymérase chain reaction (PCR) en temps réel. C'est un marqueur global qui inclut toutes les formes d'ADN VIH associées aux cellules, intégrées et non intégrées. Il ne permet en revanche pas de distinguer génome compétent pour la réplication virale et génome défectueux ([Annexe 1](#)). Chez les personnes sous traitement ARV, l'ADN VIH total correspond majoritairement à des formes intégrées.

Pour les travaux constituant cette thèse nous avons également eu recours à la quantification de faibles niveaux d'ARN VIH plasmatique par PCR ultrasensible, méthode permettant la détection d'une copie /mL de virus. Le niveau d'ARN VIH ultrasensible reflète la réplication virale résiduelle à partir des sites réservoirs sous traitement ARV.

3. INFLAMMATION ET ACTIVATION IMMUNITAIRE

En plus des marqueurs classiques de suivi de l'infection par le VIH (nombre de CD4 et ARN VIH), les marqueurs de l'inflammation et de l'activation immunitaire suscitent un intérêt croissant pour mieux caractériser l'état de santé des individus avec une charge virale contrôlée, particulièrement en raison de leur association avec la morbidité et la mortalité des PVVIH (*cf infra*).

À l'échelle cellulaire, l'inflammation correspond à la production en réponse à un stimulus de cytokines et autres médiateurs en premier lieu par les macrophages, puis par les autres types cellulaires secondairement recrutés. Le terme « activation immunitaire » fait référence à l'expression de marqueurs d'activation à *la surface des cellules* du système immunitaire, notamment les lymphocytes, les monocytes ou les cellules présentatrices d'antigènes. L'activation des lymphocytes T se caractérise entre autres par l'expression des marqueurs HLA-DR et /ou CD38. Le terme « inflammation » fait lui référence à la production de médiateurs *solubles* de l'inflammation (Sandler et Sereti, 2014). Certains marqueurs ne sont pas spécifiques et quantifient l'inflammation globale sans fournir d'information sur les sources de l'inflammation, alors que d'autres reflètent des voies distinctes d'activation immunitaire ([Tableau 1](#)). Les facteurs d'inflammation sont traditionnellement classés en facteurs exogènes (persistance virale, lésions intestinales) et facteurs endogènes, comprenant l'activation des cellules T, l'activation des monocytes, la fibrose tissulaire ou l'activation de la coagulation (Medzhitov, 2008).

Tableau 1. Médiateurs de l'inflammation et de l'activation immunitaire fréquemment étudiés dans l'infection par le VIH

MARQUEURS	Rôles/Fonctions
MARQUEURS SOLUBLES	
Acide hyaluronique	Fibrose tissulaire
CCL2 / MCP-1	Activation monocytaire et macrophagique
CRP ^a	Marqueur de l'inflammation systémique, non spécifique
CXCL10 / IP-10	Activation monocytaire et macrophagique
D-Dimères	Activation des voies de la coagulation
I-FABP	Activité de l'épithélium intestinal
IL-6	Pro-inflammatoire
IL-10	Anti-inflammatoire
LAP	Anti-inflammatoire
CD14s	Activation monocytaire et macrophagique Dysfonction de l'épithélium intestinal
CD163s	Activation monocytaire et macrophagique
sTNFR1, sNTR1	Pro-inflammatoire
TNF- α	Pro-inflammatoire
MARQUEURS CELLULAIRES	
HLA-DR ⁺ CD38 ⁺	Activation des lymphocytes T
CD28 ⁻ CD57 ⁺	Sénescence des lymphocytes T

^a classiquement mesuré avec des techniques ayant une sensibilité élevée : CRP-us (ultrasensible) ou CRP-hs (haute sensibilité).

Abréviations : CRP, C-reactive protein ; IL, interleukin ; I-FABP, intestinal fatty-acid binding protein; IP-10, interferon gamma-induced protein 10 ; MCP-1, monocyte chemotactic protein 1 ; CD14s, CD14 soluble ; CD163s, CD163 soluble, sTNFR soluble tumour necrosis factor (TNF) receptor.

3.1. Au cours de l'histoire naturelle du VIH

Le VIH entraîne une activation généralisée du système immunitaire. Les premières semaines de l'infection, la libération massive de médiateurs de l'inflammation va de pair avec le pic de charge virale (Stacey *et al.*, 2009). En l'absence de traitement, la charge virale, le nombre de CD4 et l'activation des lymphocytes T se stabilisent pour quelques temps en quelques mois à un niveau variant d'un individu à un autre. Depuis longtemps, l'activation T-CD8 a été identifiée comme un prédicteur important de la progression clinique en l'absence de traitement, et ce, indépendamment de la charge virale plasmatique (Giorgi *et al.*, 1993 ; Giorgi *et al.*, 1999). Des niveaux élevés de CXCL10 et de CD14s en primo-infection prédisent également le déclin spontané du nombre de CD4, indépendamment de la charge virale (Giorgi *et al.*, 1993 ; Giorgi *et al.*, 1999 ; Deeks, 2004 ; Liovat *et al.*, 2012 ; Krastinova *et al.*, 2015).

3.2. Sous traitement antirétroviral

L'inhibition de la réplication virale sous traitement ARV s'accompagne d'une diminution de l'activation des lymphocytes T (Hunt *et al.*, 2003 ; Robbins *et al.*, 2009) et du niveau de certains marqueurs solubles d'inflammation. Dans une large analyse longitudinale menée chez plus de 400 hommes, Wada *et al.* rapportaient une diminution significative au cours de la première année de traitement des niveaux plasmatiques de seulement 11 marqueurs sur 24 mesurés, dont le CXCL10, l'INF- γ , l'IL-10, le TNF- α , le sTNFRII et le récepteur soluble de l'IL6 (IL-6Rs), tandis que les niveaux notamment de CRP, IL-6, CD14s et CCL2 ne diminuaient pas significativement sous traitement (Wada *et al.*, 2015). Dans les essais SMART⁵ et SPARTAC⁶ la reprise de la réplication virale suite à l'interruption du traitement était suivie d'une remontée des niveaux d'IL-6 et de D-Dimères (Kuller *et al.*, 2008 ; Hamlyn *et al.*, 2015). Toutefois, même chez les individus en succès virologique prolongé, une inflammation et une activation immunitaire chroniques persistent, à des niveaux pour certains marqueurs parfois similaires à ceux observés chez des individus non traités, et ce, que le traitement ait été initié à un stade avancé ou précocement (*cf infra*) (Sandler et Sereti, 2014 ; Rajasuriar *et al.*, 2015).

⁵ Essai SMART : Essai international comparant chez des participants avec un nombre de CD4 > 350/mm³ à l'inclusion et qui pour la plupart était ou avait précédemment été sous ARV, une stratégie d'épargne thérapeutique (interruption et reprise des ARV selon le nombre de CD4 : arrêt si > 350/mm³, reprise si < 250 /mm³) à une stratégie de suppression virale continue sous ARV (bras contrôle). L'essai a été interrompu après en moyenne 16 mois de suivi en raison d'une augmentation de la mortalité toutes causes de 84 % dans le bras « épargne thérapeutique » (The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, 2009)

⁶ Essai SPARTAC : voir note 3 page 26.

Plusieurs mécanismes d'inflammation ont été identifiés, principalement : persistance d'une réplication virale à bas bruit, immunosénescence, translocation bactérienne due à la perte d'intégrité des muqueuses intestinales dès les premiers jours d'infection, et réactivations et co-infections virales (cytomégalovirus (CMV), herpes virus) (Justice *et al.*, 2018). Par ailleurs, des facteurs comme le tabagisme ou la consommation d'alcool sont également sources d'activation immunitaire et d'inflammation. La cigarette contient à la fois des composés pro-inflammatoires et immunosuppresseurs. Hors contexte de l'infection par le VIH, une inflammation systémique à bas bruit est observée chez les fumeurs, qui présentent des niveaux élevés pour des marqueurs pro-inflammatoires, comme la CRP et l'IL-6, ainsi que pour des marqueurs de la coagulation, comme les D-Dimères et le fibrinogène. Au niveau tissulaire la cigarette altérerait le profil d'activation des macrophages alvéolaires (Yanbaeva *et al.*, 2007 ; Stämpfli et Anderson, 2009). Enfin, des comorbidités associées au VIH, comme l'obésité, sont aussi classiquement associées à un état inflammatoire chronique hors contexte de l'infection par le VIH. Les PVVIH obèses peuvent donc présenter un risque accru d'inflammation chronique comparées à des PVVIH non-obèses (Mave *et al.*, 2016).

3.3. Valeur pronostique des marqueurs d'inflammation et d'activation immunitaire

- **Marqueurs solubles d'inflammation**

Les premiers résultats portant sur le lien entre inflammation et événements cliniques liés et non liés au sida proviennent d'études cas-témoins nichées dans l'essai clinique SMART⁷. Les niveaux plasmatiques d'IL-6, CRP-hs, D-Dimères et CD14s à l'inclusion dans l'essai étaient associés à la mortalité toutes causes, indépendamment de la charge virale et du nombre de CD4 (Kuller *et al.*, 2008 ; Sandler *et al.*, 2011). Les niveaux d'IL-6, CRP-hs et D-Dimères prédisaient plus spécifiquement le risque d'événements cardiovasculaires (Duprez *et al.*, 2012), ainsi que la survenue d'infections opportunistes (sauf D-Dimères) (Rodger *et al.*, 2009). À noter toutefois que la majorité des participants de SMART étaient ou avaient précédemment été sous ARV à l'inclusion dans l'essai.

Par la suite, plusieurs études, chez des individus naïfs d'ARV à l'inclusion et répondeurs virologiques sous traitement, ont confirmé la valeur pronostique du niveau **prétraitement** de plusieurs marqueurs solubles de l'inflammation (IL-6, sTNFRI, sTNFRII, CRP-hs, fibrogène),

⁷ Essai SMART : voir note 5 page 31.

de l'activation monocytaire (CD14s, CD163s), de la perméabilité intestinale (I-FABP) et de la coagulation (D-Dimères) sur la mortalité toutes causes et la survenue d'évènements non sida, indépendamment des marqueurs de suivi classiques de l'infection par le VIH et des facteurs de risque traditionnels (Kalayjian *et al.*, 2010 ; Boulware *et al.*, 2011 ; Tenorio *et al.*, 2014 ; Hunt *et al.*, 2014 ; McComsey *et al.*, 2014 ; Grund *et al.*, 2016). De plus, chez des individus avec une charge virale contrôlée sous ARV et/ou un nombre de CD4 restauré à plus de 500 cellules/mm³, l'inflammation mesurée *sous traitement* restait associée à la mortalité toutes causes et à la morbidité non sida (Tien *et al.*, 2010 ; Hunt *et al.*, 2014 ; McComsey *et al.*, 2014 ; Tenorio *et al.*, 2014 ; Wada *et al.*, 2016). Par ailleurs, le score VACS⁸, utilisé pour prédire la mortalité des PVVIH, s'est révélé être fortement corrélé avec les niveaux d'IL-6, D-Dimères et de CD14s au cours de l'infection chronique traitée et l'ajout des D-Dimères ou du CD14s au score augmentait sa valeur prédictive (Justice *et al.*, 2012). Des niveaux inflammatoires élevés ont notamment été associés à plusieurs reprises à la survenue d'évènements cardiovasculaires et aux mesures d'imagerie médicale permettant d'évaluer le risque cardiovasculaire (Triant *et al.*, 2007 ; Burdo *et al.*, 2011 ; Duprez *et al.*, 2012 ; Fitch *et al.*, 2013), mais aussi à d'autres comorbidités : diabète sucré de type 2, cancers non classant sida, maladie pulmonaire obstructive chronique, troubles neurocognitifs, ostéopénie/ostéoporose et fragilité (Peterson et Baker, 2019).

Par ailleurs, plusieurs associations entre mortalité/morbidité et marqueurs inflammatoires observées chez les PVVIH sont plus fortes que dans la population non VIH, ce qui suggère que le rôle de l'activation immunitaire et de l'inflammation dans le vieillissement et le développement de maladies liées à l'âge est plus important chez les PVVIH que dans la population générale (Hunt *et al.*, 2016).

Enfin, il est à noter toutefois que la plupart des études précédemment citées ont été conduites chez des individus à un stade avancé de l'infection par le VIH (antécédents d'évènements sida ou nadir CD4 bas < 200 cellules/mm³). Plus récemment, les résultats issus de l'essai clinique START⁹ mené chez des patients en début d'infection (naïfs d'ARV, nombre

⁸ Score développé à partir de la cohorte américaine des vétérans pour prédire la mortalité toutes causes des PVVIH. Il combine des paramètres pronostiques spécifiques (nombre de CD4, ARN VIH) et non spécifiques du VIH : hémoglobine, index de fibrose hépatique FIB-4 (qui intègre l'âge, les niveaux des transaminases et la numération plaquettaire), débit de filtration glomérulaire estimé à partir de la créatinémie pour évaluer l'atteinte rénale, co-infection par le VHC, ainsi que l'âge et un indicateur combiné de la consommation excessive de substances et d'alcool ou de dépendance (Justice *et al.*, 2010).

⁹ Essai START : voir note 1 page 25.

de CD4 > 500 cellules/mm³) retrouvaient un lien entre des niveaux élevés d'IL-6 et de D-Dimères et la survenue d'évènements sida et non sida, indépendamment du nombre de CD4 et de la charge virale prétraitement (Baker *et al.*, 2017).

- **Marqueurs cellulaires d'activation**

À l'ère des antirétroviraux, la valeur pronostique des marqueurs cellulaires d'activation des lymphocytes T semble avoir diminué. L'activation des lymphocytes T reste associée à la progression clinique ou à la mortalité toutes causes sous traitement surtout dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires, où la plupart des décès sont liés à des complications infectieuses (Hunt *et al.*, 2011 ; Balagopal *et al.*, 2015). *A contrario*, deux études sur des populations nord-américaines ne mettaient pas en évidence d'association entre activation des lymphocytes T et mortalité (Tenorio *et al.*, 2014 ; Hunt *et al.*, 2014). Utay et Hunt ont suggéré que l'activation des lymphocytes T serait déterminante pour les complications infectieuses et les tumeurs malignes liées au VIH, tandis que l'activation des monocytes et des macrophages jouerait un rôle plus important pour les complications cardiovasculaires, métaboliques et neurocognitives (Utay et Hunt, 2016).

Par ailleurs, des niveaux élevés d'activation CD8 étaient associés à une moins bonne réponse immunologique après un an de traitement ARV (Hunt *et al.*, 2011). Une hyper-activation pourrait expliquer que chez 15 à 30 % des sujets on observe un défaut de restauration du nombre de CD4 malgré une charge virale contrôlée sous ARV (Gazzola *et al.*, 2009).

3.4. Impact du traitement en primo-infection

Assez peu de données portent encore sur l'impact du traitement ARV en primo-infection sur l'inflammation et l'activation immunitaire, notamment à long terme (Rajasuriar *et al.*, 2015). Tout comme en infection chronique, le traitement en primo-infection conduit à une diminution des niveaux d'activation T-CD8, qui pour autant ne semblent pas atteindre ceux de témoins non infectés par le VIH (Jain *et al.*, 2013 ; Vinikoor *et al.*, 2013). Dans une étude, un traitement initié dans les 6 mois suivant la contamination était associé à une plus forte diminution des niveaux d'activation T-CD8, par rapport au traitement différé ≥ 2 ans après la contamination (Jain *et al.*, 2013).

Les résultats sur l'impact du traitement en primo-infection sur les marqueurs solubles d'inflammation sont plus contrastés. Des données contradictoires sont retrouvées pour certains marqueurs tels que le CD14s dont la concentration plasmatique reste augmentée ou revient à la normale selon les études (Burdo *et al.*, 2011 ; Ananworanich *et al.*, 2012 ; Markowitz *et al.*,

2014 ; Sereti *et al.*, 2017). Dans une étude, les participants traités dans l'année suivant la séroconversion atteignaient des niveaux de CD163s similaires à ceux de témoins non infectés par le VIH après 3 mois de traitement. Les auteurs ne rapportaient en revanche pas d'effet du traitement précoce sur les niveaux de LPS ou d'IL-10 (Burdo *et al.*, 2011). Sur un nombre restreint de participants (n = 15) de la cohorte thaïlandaise RV254/SEARCH010 traités aux stades Fiebig I – III, Ananworanich *et al.* ont décrit une diminution après 24 semaines de traitement des niveaux plasmatiques d'IFN- α , D-Dimères et CXCL10, mais pas de CD14s, LPS, CRP ou d'acide hyaluronique (Ananworanich *et al.*, 2012). Plus récemment, sur un nombre plus conséquent de participants de cette même cohorte, Sereti *et al.* ont rapporté une normalisation des niveaux de TNF, IL-6Rs, D-Dimères après 96 semaines de traitement, tandis que les niveaux de CRP, CD14s et d'acide hyaluronique bien que diminuant sous traitement n'atteignaient cependant pas ceux de personnes non infectées par le VIH (Sereti *et al.*, 2017).

Les raisons de ces résultats mitigés peuvent être reliées à des différences sur le délai d'initiation du traitement allant selon les études de quelques jours à plusieurs mois après l'acquisition du VIH, sur la durée du traitement, mais aussi sur le profil des groupes contrôles (*cf. infra*).

3.5. Comparaison à une population non infectée par le VIH

Nombreuses sont les études, menées en infection chronique ou en primo-infection, concluant à une élévation de plusieurs marqueurs d'inflammation et d'activation immunitaire chez les PVVIH ayant une charge virale contrôlée sous ARV, comparées à des participants non infectés par le VIH (Sandler et Sereti, 2014 ; Sereti *et al.*, 2017). Cependant rares sont celles ayant inclus un groupe contrôle non infecté par le VIH suffisamment caractérisé pour pouvoir prendre en compte les cofacteurs d'inflammation non liés au VIH, comme le tabagisme, la consommation d'alcool, les infections virales ou le surpoids, alors même que ces facteurs seraient plus prévalents chez les PVVIH que dans la population générale (*cf supra*).

Comparés à des contrôles suivis dans deux cohortes américaines en population générale, Neuhaus *et al.* mettaient en évidence une élévation des niveaux d'IL-6, D-Dimères et CRP-hs chez les participants à l'essai SMART¹⁰, y compris chez ceux maintenant une charge virale contrôlée sous traitement (< 400 copies/mL), et après ajustement sur de multiples facteurs de confusion potentiels, notamment l'âge, l'ethnicité, le sexe, l'IMC et le tabac (Neuhaus *et al.*,

¹⁰ Essai SMART : voir note 5 page 31.

2010). Plus récemment, les travaux issus de la cohorte américaine MACS et de l'étude COBRA concluaient à la persistance d'une activation des monocytes et des macrophages chez les participants en succès virologique prolongé sous ARV (ARN VIH < 50 copies/mL depuis en médiane 4 et 8 ans respectivement), comparés à des témoins non infectés par le VIH ayant des caractéristiques sociodémographiques et un mode de vie similaires, y compris après prise en compte de plusieurs cofacteurs d'inflammation ; âge, ethnicité, tabagisme, infection par le VHC, et obésité (Wada *et al.*, 2015 ; Booiman *et al.*, 2017). Ces études concernaient toutefois quasi-exclusivement voire uniquement des HSH, inclus à un stade plutôt avancé de l'infection (nadir médian de CD4 : 250, 330 et 180 cellules/mm³ respectivement dans SMART, MACS, et COBRA), deux facteurs pouvant expliquer cette inflammation persistante. Or, d'une part, la nature des voies d'activation immunitaire impliquées dans la persistance d'une inflammation chronique sous traitement pourrait différer selon le degré d'immunodéficience prétraitement (Hunt *et al.*, 2016) et, à notre connaissance, aucune étude n'a pour l'instant porté sur la caractérisation fine de l'inflammation chronique sous traitement chez des participants pris en charge en primo-infection VIH-1. D'autre part, des différences dans l'immunité innée des hommes et des femmes sont connues (M. M. Addo et Altfeld, 2014). Des études ont précédemment rapporté des différences liées au sexe sur plusieurs marqueurs inflammatoires suite à l'initiation d'un traitement ARV (Ticona *et al.*, 2015 ; Krebs *et al.*, 2016 ; Mathad *et al.*, 2016 ; Son *et al.*, 2019). Il reste donc à déterminer si les résultats observés chez des participants de sexe masculin se vérifient également chez les femmes.

4. PROBLÉMATIQUE

L'espérance de vie des PVVIH s'est grandement allongée sur les 20 dernières années. Les événements graves non liés au sida ou les complications non infectieuses du VIH sont aujourd'hui beaucoup plus nombreux que les cas de sida et sont attribués en partie à la persistance d'une inflammation chronique sous traitement ARV.

Le diagnostic en primo-infection et le traitement immédiat de l'infection par le VIH sont des déterminants majeurs du pronostic en permettant notamment de restaurer rapidement le nombre de lymphocytes CD4 et de limiter la constitution du réservoir cellulaire. Un intérêt supplémentaire d'un traitement initié en primo-infection, mais restant à démontrer, serait de limiter l'inflammation résiduelle sous traitement au long cours. Les données sur l'inflammation à long terme chez des individus ayant initié un traitement ARV en primo-infection sont encore peu nombreuses, la grande majorité des études sur le sujet portant sur des participants traités en infection chronique.

Caractériser l'état inflammatoire chronique des PVVIH n'est toutefois pas aisé compte tenu de la multiplicité des marqueurs inflammatoires existants, signant des sources et des voies d'activation immunitaire différentes. D'autre part, de nombreux facteurs non liés au VIH sont sources d'inflammation, notamment des facteurs liés au mode de vie et dont la prévalence est forte dans les populations VIH (tabagisme, alcool, co-infections), sans oublier l'existence de différences connues liées au sexe nécessitant d'être approfondies et précisées.

II. OBJECTIFS

L'objectif de cette thèse était d'évaluer le pronostic à long terme des personnes diagnostiquées en primo-infection VIH-1 et d'étudier l'impact de l'initiation d'un traitement ARV en primo-infection sur la réponse immunovirologique et l'inflammation résiduelle sous traitement à long terme (> 3 ans).

Dans un premier temps, nous avons comparé entre des patients traités dès la primo-infection et des patients traités à distance de celle-ci l'évolution des marqueurs immunovirologiques classiques (nombre de CD4, ratio CD4/CD8, ADN VIH total) et des niveaux d'une sélection de marqueurs inflammatoires.

Puis nous avons comparé le profil inflammatoire de patients en succès virologique prolongé à celui d'individus non infectés par le VIH bien caractérisés, de manière à prendre en compte la part d'inflammation liée au VIH et la part liée aux facteurs individuels.

Enfin nous avons comparé hommes et femmes sur leur réponse immunovirologique à long terme après l'initiation du traitement en primo-infection.

III. PARTICIPANTS ET MÉTHODES

1. LA COHORTE ANRS CO6 PRIMO

Tous les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse ont été menés à partir des données de la cohorte française ANRS CO6 PRIMO (Investigateurs principaux : Pr. Laurence Meyer et Pr. Cécile Goujard). La cohorte PRIMO est une cohorte ouverte prospective multicentrique nationale incluant, depuis 1996, des patients diagnostiqués en primo-infection VIH-1. Avec 2443 participants inclus sur 104 sites au 15/07/2019, elle est l'une des plus grandes cohortes au monde de sujets primo-infectés. Le protocole actuel prévoit la poursuite des inclusions jusqu'en juin 2021 et le suivi jusqu'en décembre 2022.

Les objectifs principaux de la cohorte PRIMO sont :

- **Physiopathologiques :**

- Étudier les mécanismes immunitaires impliqués précocement après la contamination.
- Décrire la cinétique de la réplication virale et de la constitution des réservoirs cellulaires, et les facteurs associés.
- Étudier des relations entre marqueurs virologiques, paramètres d'activation et d'inflammation, dynamique de la réponse immunitaire et facteurs génétiques de l'individu,
- Étudier les mécanismes de contrôle viral spontané et après arrêt de traitement.

- **Cliniques et thérapeutiques :**

- Évaluer l'impact des traitements précoces, transitoires ou prolongés, sur le pronostic à long terme des patients pris en charge dès la primo-infection, en termes notamment d'activation/inflammation et de baisse de réservoirs viraux, et en comparaison à des individus non infectés.
- Utiliser les données observationnelles pour l'élaboration d'essais thérapeutiques en primo-infection, poursuivre le suivi post-essai à long terme et préparer des essais de renforcement thérapeutique à visée de guérison fonctionnelle.

- **Épidémiologiques :**

- Contribuer à documenter l'histoire actuelle de l'infection VIH pour ce qui est des modes de transmission du VIH et fréquence des IST associées, des comportements sexuels et préventifs des individus avant le diagnostic et évolution après le diagnostic, et de l'évolution de la diversité des souches virales transmises (résistances aux ARV et sous-types) et du niveau des marqueurs en primo-infection.

1.1. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion actuels dans la cohorte PRIMO sont :

- Primo-infection VIH-1 symptomatique ou asymptomatique définie par l'un des trois critères suivants :
 - *Dans les 6 semaines précédant l'inclusion*, profil de Western Blot VIH-1 incomplet (absence d'anti-p34 et/ou anti p-68).
 - *Dans les 6 semaines précédant l'inclusion*, antigénémie p24 positive ou ARN-VIH plasmatique détectable avec un ELISA négatif ou faiblement positif, ou un Western Blot négatif
 - Une sérologie ELISA positive avec un test ELISA négatif dans les 3 mois précédents.
- Inclusion dans les 3 mois¹¹ suivant la date de contamination estimée.
- Âge supérieur ou égal à 15 ans au moment de l'inclusion
- Être naïf de traitements antirétroviraux à la première visite à l'exception de prise transitoire dans le cadre de la prophylaxie préexposition ou post-exposition et de la prévention de la transmission mère-enfant.
- Être affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (l'aide médicale d'État n'est pas un régime de sécurité sociale).

La date de contamination est estimée comme antérieure de 15 jours à l'apparition des signes cliniques chez les patients symptomatiques, et, chez les patients asymptomatiques, comme antérieure de 30 jours à la date du Western Blot incomplet, et en cas d'absence de Western Blot incomplet, fixée à mi-temps entre le test ELISA négatif et le test ELISA positif.

Les critères de non-inclusion dans la cohorte PRIMO sont :

- Inaptitude à donner un consentement éclairé.
- Suivi difficilement programmable.
- Contre-indication aux prélèvements sanguins répétés.
- Situation de curatelle, tutelle ou de sauvegarde de Justice.
- Pathologie menaçant le pronostic vital (l'inclusion peut être différée).

¹¹ 6 mois avant 2005

1.2. Modalités de suivi et biothèques

Des visites de suivi sont prévues la première année à J0, M1, M3, M6, M12 puis tous les 6 mois¹². Elles comportent un auto-questionnaire sur les circonstances de la contamination et les pratiques sexuelles (à J0, M6, M12 et tous les 12 mois), un questionnaire clinique ainsi qu'un bilan biologique incluant la numération des lymphocytes T-CD4 et CD8 et la quantification de l'ARN VIH plasmatique. Les mesures supplémentaires, hors protocole, effectuées à la demande du clinicien sont également recueillies. Des biothèques (cellulothèque, plasmathèque et sérothèque) sont constituées à J0, M1, M6, M12 puis tous les 12 mois. Le protocole de la cohorte PRIMO prévoit une quantification de l'ADN VIH total à l'inclusion pour tous les participants.

La cohorte est approuvée par le Comité de Protection des Personnes Ile-de-France 3. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé et écrit pour participer.

1.3. Évolution des recommandations de prise en charge de la primo-infection VIH-1

La cohorte PRIMO a contribué à et a suivi l'évolution des recommandations de traitement au cours des dernières années ([Figure 3](#)). Les premières recommandations françaises concernant la primo-infection ont été émises en 2002 (Delfraissy, 2002). Du fait de la toxicité des molécules initiales, leur utilisation n'était initialement conseillée que chez les patients présentant des symptômes sévères, en particulier neurologiques, et/ou durables, et/ou en cas d'infection opportuniste, et/ou en cas de déficit immunitaire avéré. En 2004, le traitement d'une primo-infection était recommandé pour les personnes ayant un nombre de lymphocytes T-CD4 inférieur à 200 – 350 cellules/mm³. Ce seuil a été ensuite élevé jusqu'à 500 cellules/mm³ en 2010. Depuis 2013 en France, un traitement ARV est recommandé pour toute primo-infection VIH-1, indépendamment de la présence de symptômes, du nombre de CD4 et de charge virale. Le « traitement universel », c'est-à-dire le plus tôt possible, fait partie des recommandations internationales depuis 2015 (World Health Organization, 2016).

¹² Tous les 12 mois depuis juillet 2019

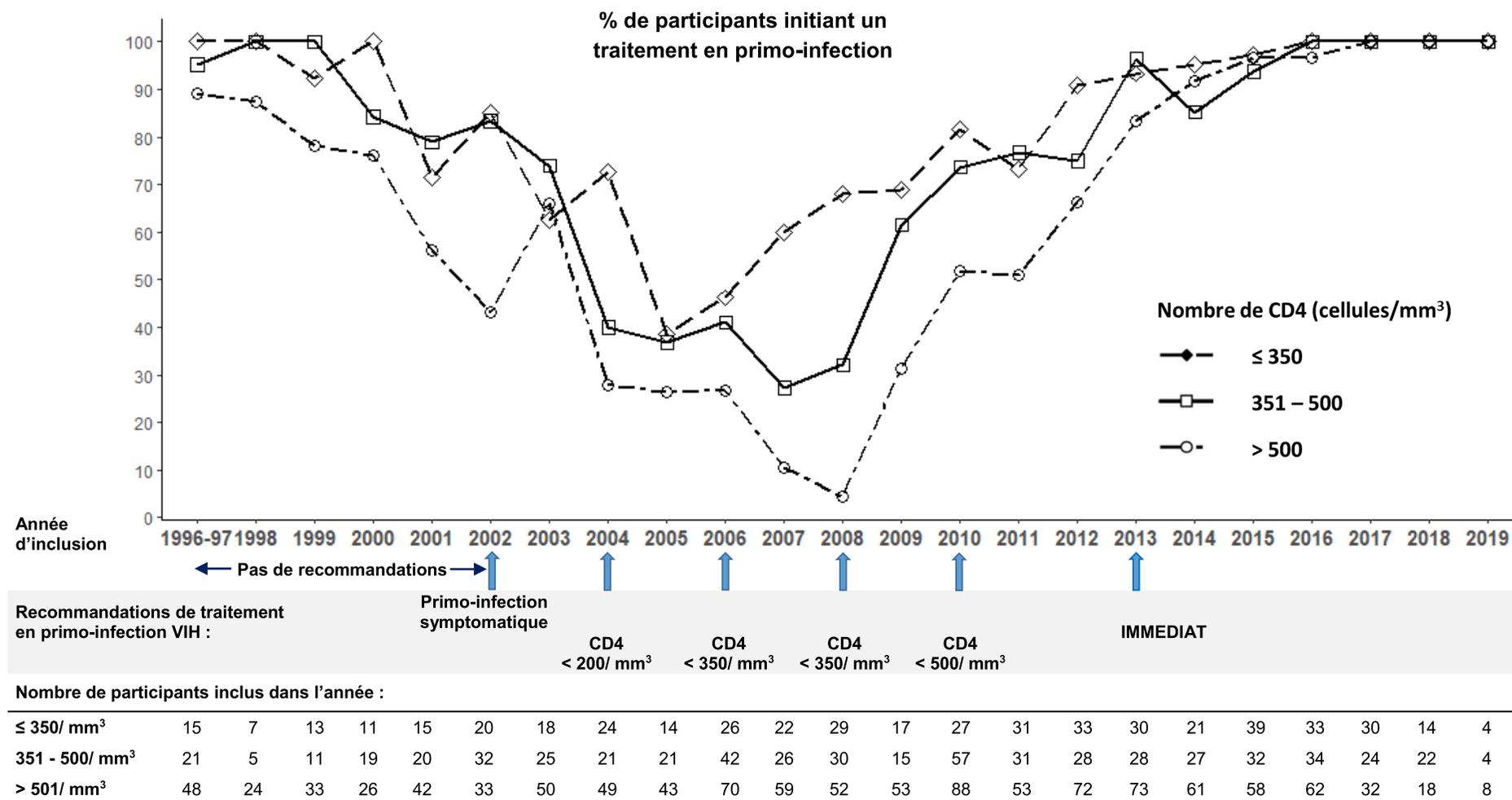


Figure 3. Initiation d'un traitement antirétroviral en primo-infection VIH-1 dans la cohorte ANRS PRIMO, selon le nombre de CD4 au diagnostic.

Pourcentages de participants traités dans le mois suivant le diagnostic de primo-infection VIH-1, à partir des données saisies au 16/07/2019

Mise à jour à partir de Krastinova *et al.*, 2013.

1.4. Caractéristiques des participants à la cohorte

Données de juillet 2019.

Les participants de la cohorte PRIMO sont majoritairement (87,4 %) des hommes, dont 85,0 % ont des relations sexuelles avec des hommes. L'âge médian à la contamination est de 35 ans (étendue : 15 – 79 ans) et 5,4 % des participants sont nés en Afrique subsaharienne. La majorité des participants ont été contaminés par voie sexuelle (93,4 %) ([Tableau 2](#)).

Tableau 2. Caractéristiques à l'inclusion des participants de la cohorte ANRS PRIMO
N = 2189 dossiers d'inclusion saisis au 16/07/2019

Caractéristiques	Distribution		
Sexe et préférence sexuelle			
Hommes	87,3	(1912)	16 % bi, 14 % hétéro, 69 % homo, 1 % nr
Femmes	12,5	(274)	1,5 % bi, 97,4 % hétéro, 1,1 % nr
Transexuel	0,1	(3)	
Né en Afrique subsaharienne	5,3	(116)	
Contamination sexuelle	93,4	(2044)	
Âge médian à la contamination, années	35	Étendue : (15 – 79)	
Primo-infection symptomatique	87,2	(1908)	
Inclusion en pré-séroconversion ^a	31,5	(690)	
Nombre de CD4, cellules/mm ³	505	(363 – 658)	
ARN VIH plasmatique, log ₁₀ copies/mL	5,3	(4,6 – 6,0)	
ADN VIH total, log ₁₀ copies/10 ⁶ PBMCs	3,4	(3,0 – 3,8)	
Traitement dès la primo-infection ^b	66,6	(1458)	

Les données sont présentées en médiane (écart interquartile) ou pourcentage (effectif), sauf mention contraire.

^a 0 ou 1 bande sur le Western Blot de préinclusion

^b initiation d'un traitement dans le mois suivant l'inclusion

Abréviations : bi, bisexuel(le) ; hétéro, hétérosexuel(le) ; homo, homosexuel(le) ; nr, non renseigné ; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells

Le suivi médian dans la cohorte est de 5,4 années. Vingt-cinq pour cent des participants (n = 536) ont été suivis pendant au moins 10 ans. L'âge médian à la dernière visite de suivi est de 42 ans (étendue : 18 – 85 ans).

IV. IMPACT À LONG TERME DU TRAITEMENT EN PRIMO-INFECTION, PAR RAPPORT À UN TRAITEMENT DIFFÉRÉ | ÉTUDE ACTIPRIM

Cette étude a fait l'objet d'un article ([Annexe 2](#)) :

Novelli S., Lécuroux C., Avettand-Fenoël V., Seng R., Essat A., Morlat P., Viard J.-P., Rouzioux C., Meyer L., Goujard C., (2018). Long-term therapeutic impact of the timing of antiretroviral therapy in patients diagnosed with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin. Infect. Dis.* 66(10), 1519–1527

Avertissement : Ce chapitre reprend l'article ci-dessus avec un peu plus de développements.

1. RÉSUMÉ

Contexte. Si le bénéfice immunovirologique du traitement en primo-infection VIH-1 est établi, son impact sur les niveaux d'inflammation et d'activation immunitaire à long terme reste discuté. L'objectif principal de cette étude était de comparer les niveaux d'inflammation et d'activation immunitaire d'individus sous traitement efficace ayant initié un traitement ARV, soit dès le diagnostic de primo-infection, soit à distance de celui-ci.

Méthodes. Nous avons étudié 150 participants de la cohorte ANRS PRIMO, traités au moins 36 mois sans interruption, en succès virologique prolongé (ARN VIH < 50 copies/mL) : 77 avaient initié un traitement ARV dans le mois suivant le diagnostic de primo-infection (groupe « traitement immédiat ») et 73 à plus de 12 mois de distance de celui-ci (groupe « traitement différé »). Nous avons mesuré les niveaux plasmatiques en primo-infection et sous traitement d'un panel de 10 marqueurs inflammatoires (IL-6, TNF- α , IL-1 α , IL-10, LAP, CXCL10, CD14s, CD163s, CCL2 et I-FABP), ainsi que la virémie résiduelle (ARN VIH ultrasensible) et l'activation des lymphocytes T-CD4 et CD8 (co-expression HLA-DR, CD38) à la dernière visite sous traitement. Nous avons comparé les niveaux d'inflammation et d'activation des deux groupes à ceux de sujets donneurs de sang non infectés par le VIH. Par ailleurs, nous avons également modélisé la restauration du nombre de CD4 et du ratio CD4/CD8 ainsi que la décroissance des niveaux d'ADN VIH total selon le moment d'initiation du traitement sur une période de 80 mois.

Résultats. Comparés aux participants traités en différé, ceux traités dès la primo-infection présentaient en primo-infection un nombre de CD4 plus bas et des niveaux d'ARN VIH et d'ADN VIH total plus élevés : 414 vs 539 cellules/mm³, $P = 0,0001$; 5,5 vs 4,6 log₁₀ copies/mL, $P < 0,0001$; 3,5 vs 3,2 log₁₀ copies/10⁶ PBMCs, $P = 0,001$. Les participants traités dès la primo-infection atteignaient à long terme des niveaux d'ADN VIH total durablement inférieurs à ceux des participants traités en différé : -0,4 log₁₀ copies/10⁶ PBMCs en moyenne après 80 mois. On observait aussi un bénéfice du traitement en primo-infection sur le nombre de CD4 et le ratio CD4/CD8 au cours des quatre premières années de traitement, bénéfice qui s'estompait à plus long terme. À la dernière visite, après 7 ans de traitement en médiane, les participants traités dès la primo-infection présentaient un nombre de CD4, un ratio CD4/CD8, une virémie résiduelle ainsi que des niveaux d'inflammation et d'activation CD4 et CD8 similaires à ceux des participants traités en différé, et ce, malgré un profil plus inflammatoire en primo-infection. Plusieurs années de traitement, même initié en primo-infection, ne permettaient pas de normaliser les niveaux de plusieurs marqueurs inflammatoires (CD14s, CCL2, CXCL10, TNF- α et IL-10), ni les niveaux d'activation CD8, lorsqu'on les comparait à ceux mesurés chez des donneurs de sang non infectés par le VIH. Par ailleurs, le niveau d'aucun marqueur inflammatoire à la dernière visite n'était corrélé aux marqueurs de sévérité de l'infection et de persistance du VIH (nombre de CD4, ratio CD4/CD8, ADN VIH total et ARN VIH ultrasensible) mesurés sous traitement.

Conclusions. Nos résultats confirmaient l'intérêt du traitement en primo-infection pour réduire durablement la taille du réservoir viral et accélérer la restauration immunitaire, sans mettre en évidence en revanche de bénéfice par rapport à un traitement initié en infection chronique sur les niveaux d'inflammation et d'activation immunitaire à long terme. L'absence de corrélation à long terme entre niveaux inflammatoires et marqueurs de suivi de l'infection VIH suggérait d'explorer davantage la contribution des facteurs individuels non liés au VIH à l'inflammation chronique sous traitement ARV efficace.

2. INTRODUCTION

Depuis 2015, l'organisation mondiale de la santé recommande le traitement universel de toute infection par le VIH-1, c'est-à-dire le traitement immédiat dès le diagnostic et ce, le plus tôt possible (World Health Organization, 2016). Les intérêts reconnus d'initier un traitement ARV dès la primo-infection sont de juguler les symptômes, limiter le risque de transmission, particulièrement élevé en primo-infection (Cohen *et al.*, 2011), préserver et/ou restaurer le nombre de lymphocytes CD4 et réduire la constitution du réservoir viral (Ananworanich *et al.*, 2012 ; Hocqueloux *et al.*, 2013 ; Buzon *et al.*, 2014 ; Chéret *et al.*, 2015).

Compte tenu du lien entre activation immunitaire/inflammation sous traitement et la morbi-mortalité non liée au VIH (Tenorio *et al.*, 2014 ; Hunt *et al.*, 2014 ; McComsey *et al.*, 2014 ; Wada *et al.*, 2015 ; Baker *et al.*, 2017), un intérêt supplémentaire du traitement en primo-infection serait de limiter l'activation immunitaire et l'inflammation chronique sous traitement. Peu d'études ont jusqu'alors directement comparé traitement initié en primo-infection *versus* traitement initié en infection chronique sur cet aspect. Or dans le contexte des recommandations actuelles – « traitement universel » de toute infection par le VIH – cette comparaison donne un reflet des conséquences d'un retard de diagnostic. Dans deux études longitudinales ayant un suivi médian de 2 à 3 ans, l'initiation d'un traitement ARV dans les 6 mois suivant la contamination *versus* différée à plus de 2 ans, était associée à des niveaux plus faibles d'activation T-CD8 (Jain *et al.*, 2013) et à un ratio CD4/CD8, marqueur considéré comme reflet de l'activation et de l'immunosénescence, plus élevé (Serrano-Villar *et al.*, 2014b).

L'objectif principal de l'étude ACTIPRIM, nichée dans la cohorte ANRS PRIMO, était de comparer l'impact à long terme d'un traitement initié en primo-infection, par rapport à un traitement initié en infection chronique, sur un panel de dix marqueurs inflammatoires choisis. Notre hypothèse était que les patients traités en primo-infection, ayant eu une période de réplication virale plus brève, auraient des niveaux d'inflammation sous traitement prolongé plus faibles que les patients traités en infection chronique, à durée égale de traitement. Nous avons également comparé la restauration du nombre de CD4 et du ratio CD4/CD8 ainsi que la décroissance du réservoir viral évalué par la mesure de l'ADN VIH total, selon le moment d'initiation du traitement ARV.

3. PARTICIPANTS ET MÉTHODES

Financements : Cette étude a été financée par l'ANRS (1^{er} appel d'offre 2013)

3.1. Participants

Parmi les individus suivis dans la cohorte ANRS PRIMO, étaient éligibles pour cette étude les participants répondant aux critères suivants :

- 1) traités au moins 36 mois sans interruption de plus de 15 jours,
 - soit dans le mois suivant le diagnostic de primo-infection : **groupe « traitement immédiat »**,
 - soit à distance de celui-ci (> 12 mois après la date de contamination estimée) : **groupe « traitement différé »** ;
- 2) en succès virologique prolongé, selon la définition suivante : participants ayant atteint une charge virale < 50 copies/mL dans les 9 mois suivant l'initiation du traitement, et présentant par la suite plus de 90 % de ses charges virales < 50 copies/mL au cours des 36 premiers mois de traitement ;
- 3) avec des prélèvements congelés disponibles aux temps suivants : inclusion (J0), initiation du traitement si différé de l'inclusion (Pre-ART), 36 mois de traitement (TT36).

La sélection des participants a été faite en 2012. En 2014, un prélèvement supplémentaire de sang frais a été proposé à tous les participants préalablement inclus dans l'étude et répondant toujours aux critères d'inclusion à leur dernière visite de suivi dans la cohorte (> 36 mois de traitement). Nous avons aussi bénéficié des données d'un groupe contrôle de 40 donneurs de sang (Établissement Français du Sang, Paris ; âge médian (écart interquartile, (IQR)) : 37,5 (32 – 48,8) ans, 53 % d'hommes), négatifs pour les infections suivantes : VIH (1 et 2), VHB, VHC, syphilis et HTLV (Human T-Lymphotropic Virus, 1 et 2).

3.2. Mesures

Nous avons mesuré aux quatre temps d'étude (J0, Pre-ART, TT36 et dernière visite sous traitement) les niveaux plasmatiques de 10 marqueurs classiquement étudiés dans la littérature chez les PVVIH : cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α) et anti-inflammatoires (IL-10, LAP), marqueurs associés à l'activation macro-monocytaire (CXCL10, CD14s, CD163s, CCL2, IL-1 α), et à la perméabilité de l'épithélium intestinal (I-FABP). Ces marqueurs ont été choisis en collaboration avec le centre de recherche en immunologie des infections virales et des maladies auto-immunes (IMVA, unité Inserm 1184 / Université Paris-Saclay).

IL-1 α , CXCL10, TNF- α , LAP, IL-10 et CCL2 ont été mesurés par dosage en multiplex avec la technologie FlowCytomix (eBioscience Inc), IL-6, CD14s, CD163s et I-FABP par des tests ELISA spécifiques (Human IL-6 Platinum ELISA, eBioscience; Human CD14 DuoSet ELISA, Human CD163 DuoSet ELISA, Human FABP2/I-FABP DuoSet ELISA, R&D Systems). Chaque détermination a été effectuée deux fois. En cas de valeur indétectable, une valeur arbitraire définie comme étant la moitié du seuil de détection de la technique utilisée a été attribuée.

De plus, nous avons mesuré à la dernière visite sous traitement les marqueurs d'activation (HLA-DR et CD38) et de sénescence (CD57) des lymphocytes CD4 et CD8 (BD Biosciences). La réplication virale résiduelle a également été évaluée par mesure de l'ARN VIH plasmatique par PCR en temps réel ultrasensible, avec un seuil de détection allant de 1 à 8 copies/mL, selon le volume de plasma disponible (GENERIC HIV, Biocentric).

Enfin, en plus de l'ADN VIH total mesuré systématiquement à l'inclusion dans la cohorte PRIMO, l'ADN VIH total a été quantifié sur sang total aux autres points de mesure (Pre-ART, TT36 et dernière visite sous traitement) par PCR en temps réel avec un seuil de détection inférieur à 60 copies/10⁶ PBMCs, variant selon le nombre de cellules disponibles (GENERIC HIV DNA Cell, Biocentric) (Avettand-Fenoël *et al.*, 2009).

3.3. Analyses statistiques

Nous avons comparé les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé » à chaque temps d'étude (J0, Pre-ART, TT36 et dernière visite sous traitement) sur les niveaux des différents marqueurs étudiés (Figure 4). En plus des marqueurs solubles d'inflammation, nous avons également comparé les deux groupes sur leurs niveaux d'activation des lymphocytes T ainsi que sur leurs charges virales ultrasensibles mesurés à la dernière visite sous traitement, et comparé ces niveaux avec ceux observés chez les individus du groupe contrôle constitué de 40 donneurs de sang non infectés par le VIH.

Les niveaux des marqueurs solubles étudiés étaient inférieurs au seuil de détection chez une part non négligeable (> 5 %) des participants aux différents temps de mesure, hormis pour le CD14s et le CCL2. Ces marqueurs constituaient donc des variables dites censurées à gauche à la valeur du seuil de quantification. Nous avons pris en compte cette censure de différentes manières. Dans un premier temps, nous avons attribué aux données censurées la valeur correspondant à la moitié du seuil de quantification pour le marqueur étudié, soit une valeur commune à tous les participants. Nous avons alors comparé les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé » pour chaque marqueur sur i) le pourcentage de participants ayant un niveau indétectable, au moyen d'un test du Chi² ; ii) les niveaux du marqueur étudié après substitution des données censurées par la valeur d'un demi-seuil, au moyen d'un test non paramétrique de Wilcoxon ; iii) les niveaux du marqueur étudié après retrait de l'analyse des participants ayant une valeur indétectable, également au moyen d'un test non paramétrique de Wilcoxon. Nous avons également décrit l'évolution des niveaux inflammatoires après la primo-infection en l'absence de traitement (comparaison Pre-ART / J0 chez les participants du groupe différé) et sous traitement (comparaison TT36 / Pre-ART dans les 2 groupes) au moyen de test de Wilcoxon pour échantillons appariés. Dans un second temps, nous avons utilisé une modélisation paramétrique tobit, adaptée à la régression d'une variable censurée (Mc Donald et Moffitt, 1980), et permettant d'ajuster les comparaisons intergroupes sur l'âge et le sexe. Sous l'hypothèse d'indépendance entre la mesure de la variable et le niveau du seuil de censure, les paramètres de régression sont alors estimés par la méthode du maximum de vraisemblance. La fonction de vraisemblance d'un modèle tobit distingue la contribution à la vraisemblance d'une mesure quantifiée de celle d'une mesure censurée à gauche. L'hypothèse sous-jacente de cette méthode est la normalité de la distribution de la variable censurée à gauche sur l'ensemble des observations, quantifiées et censurées. En l'absence de censure à gauche, nous avons utilisé des modèles de régression linéaire simple.

Enfin, nous avons modélisé et comparé la restauration sous traitement à long terme du nombre de CD4 et du ratio CD4/CD8 ainsi que la décroissance du niveau d'ADN VIH total des deux groupes, au moyen de modèles linéaires mixtes à ruptures de pente. Les temps de rupture de pente pouvaient être différents dans chaque groupe et ont été choisis par minimisation du critère d'information d'Akaike. Les données ont été modélisées sur une période de 80 mois, période correspondant à la durée médiane de traitement dans le groupe différé.

Les analyses statistiques et représentations graphiques ont été effectuées sous les logiciels SAS [version 9.4] et R [version 3.2.3].

4. RÉSULTATS

4.1. Caractéristiques prétraitement des participants

L'ensemble des 150 participants éligibles au moment de la sélection en 2012 ont été inclus : 77 participants dans le groupe « traitement immédiat » et 73 dans le groupe « traitement différé ». Il s'agissait principalement d'hommes cisgenre d'origine caucasienne (79 %), ayant en médiane 37 ans à l'inclusion. Les participants à cette étude avaient été inclus dans la cohorte PRIMO entre février 1997 et octobre 2009. La majorité d'entre eux (75 %) avaient été inclus entre 2004 et 2009, période où la décision d'initier un traitement ARV était guidée par le nombre de CD4 au diagnostic de primo-infection VIH-1. De ce fait, les participants traités dès la primo-infection présentaient au diagnostic de primo-infection des caractéristiques cliniques et immunovirologiques plus défavorables que ceux traités en différé, expliquant leur mise sous traitement rapide. Comparés aux participants dont le traitement avait été différé, ils étaient plus nombreux à avoir eu une primo-infection symptomatique (95 vs 80 %, $P = 0,005$). Ils présentaient un nombre de CD4 et un ratio CD4/CD8 à l'inclusion plus bas (414 vs 539 cellules/mm³, $P = 0,0001$; 0,4 vs 0,6, $P = 0,0001$) et des niveaux d'ARN VIH et d'ADN VIH total plus élevés (5,5 vs 4,6 log₁₀ copies/mL, $P < 0,0001$ et 3,5 vs 3,2 log₁₀ copies/10⁶ PBMCs, $P = 0,001$) ([Tableau 3](#)).

Le délai médian d'initiation d'un traitement ARV était de 43 jours (intervalle, 20 – 123) après la date de contamination estimée dans le groupe « traitement immédiat », contre 29 mois (intervalle, 14 – 124) dans le groupe « traitement différé ». En l'absence de traitement, le nombre de CD4 et le ratio CD4/CD8 diminuaient significativement chez les participants traités en différé, jusqu'à atteindre des médianes (IQR) de 317 cellules/mm³ (245 – 368) et 0,4 (0,3 – 0,5) à l'initiation du traitement.

Tableau 3. Caractéristiques des participants à l'inclusion et à l'initiation du traitement

Caractéristiques	Traitement Immédiat (n = 77)		Traitement Différé (n = 73)			
	À l'initiation du traitement ARV en primo-infection		En primo-infection	P ^a	À l'initiation du traitement ARV	P ^b
Sexe, hommes	85,7 (66)		82,2 (60)	0,56		
Age à la contamination, années	38 (31 – 43)		36 (30 – 43)	0,18		
Origine caucasienne	92,2 (71)		91,8 (67)	0,92		
Primo-infection symptomatique	94,8 (73)		79,5 (58)	0,01		
Durée d'infection estimée, jours	42 (33 – 56)		61 (51 – 81)	< 0,0001		
Nombre de CD4, cellules /mm³	414 (302 – 574)		539 (428 – 697)	0,0001	317 (245 – 368)	0,0001
Nombre de CD8, cellules /mm³	1108 (745 – 1709)		1027 (720 – 1457)	0,55	834 (653 – 1120)	0,02
Ratio CD4/CD8	0,37 (0,22 – 0,58)		0,58 (0,38 – 0,84)	0,0001	0,40 (0,32 – 0,49)	0,66
ARN VIH plasmatique, log₁₀ copies/mL	5,54 (4,95 – 6,01)		4,73 (3,96 – 5,23)	< 0,0001	4,65 (4,17 – 5,20)	< 0,0001
ADN VIH total, log₁₀ copies/10⁶ PBMCs	3,49 (3,16 – 3,87)		3,20 (2,77 – 3,48)	< 0,0001	3,50 (3,07 – 3,62) ^c	0,22
Délai Contamination – Traitement, mois	1,4 (1,1 – 2,0)				29,0 (19,9 – 46,2)	< 0,0001
Année d'initiation du traitement	2006 (2002 – 2007)				2007 (2006 – 2009)	< 0,0001
Première ligne thérapeutique^d						< 0,0001
Avec INSTI	5,2 (4)				2,7 (2)	
Avec IP	83,1 (64)				54,8 (40)	
Avec INNTI	10,4 (8)				39,7 (29)	
Autres	1,3 (1)				2,7 (2)	

Les résultats sont présentés en médiane (écart interquartile) ou pourcentage (effectifs).

^a comparaison des 2 groupes en primo-infection : test de Mann–Whitney ou du Chi-2 ou test exact de Fisher.

^b comparaison des 2 groupes à l'initiation du traitement : test de Mann–Whitney ou du Chi-2 ou test exact de Fisher.

^c données disponibles dans les 12 mois précédant l'initiation du traitement pour 34 individus.

^d règle hiérarchique de classement : association avec un INSTI, sinon avec un IP, sinon avec un INNTI, sinon Autres.

Abréviations : ARV, antirétroviral ; INSTI, inhibiteur de l'intégrase ; INNTI, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; IP, inhibiteur de protéase ; PBMC, peripheral blood mononuclear cells

4.2. Réponse immunologique et dynamique des niveaux d'ADN VIH total

Nous avons modélisé la restauration du nombre de CD4 et du ratio CD4/CD8 et la diminution du niveau d'ADN VIH total sur une période de 80 mois de traitement. Les trois marqueurs suivaient une cinétique tri-phasique, avec une première pente beaucoup plus prononcée que les deux suivantes et une dernière pente en plateau ([Figure 5](#), [Tableau 4](#)).

- **Nombre de CD4**

À l'initiation du traitement, les participants du groupe « traitement immédiat » avaient des nombres de CD4 plus élevés que ceux du groupe « traitement différé » : moyennes estimées d'après le modèle, 470 vs 365 cellules/mm³, $P = 0,004$. L'augmentation du nombre de CD4 suite à la mise sous traitement était plus rapide chez les participants traités dès la primo-infection : +91 cellules/mm³ le premier mois, $P < 0,0001$ ([Tableau 4A](#)). À 1 mois de traitement la différence entre les groupes était maximale : 594 vs 398 cellules/mm³ en moyenne respectivement dans les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé », $P < 0,0001$. On observait une différence significative au seuil 5 % entre les deux groupes jusqu'à 43 mois de traitement. À long terme cependant les participants traités en différé atteignaient des nombres de CD4 similaires à ceux des participants traités dès la primo-infection ([Tableau 5](#)). Au dernier point de modélisation, *i.e.* 80 mois, le nombre de CD4 moyen était de 751 et 801 cellules/mm³ respectivement dans les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé », $P = 0,30$.

- **Ratio CD4/CD8**

À l'initiation du traitement, les deux groupes avaient des ratios CD4/CD8 similaires : moyennes estimées d'après le modèle, 0,46 vs 0,50 respectivement dans les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé », $P = 0,51$. L'augmentation du ratio CD4/CD8 suite à la mise sous traitement était plus rapide chez les participants traités dès la primo-infection : +0,18 /mois au cours des deux premiers mois, $P < 0,0001$ ([Tableau 4B](#)). À 2 mois de traitement la différence entre les groupes était maximale : 0,88 vs 0,55 en moyenne respectivement dans les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé », $P < 0,0001$. Sous traitement prolongé, les participants traités en différé finissaient par atteindre des ratios CD4/CD8 se rapprochant de ceux des patients traités en primo-infection. Au-delà de 48 mois de traitement on n'observait plus de différence significative au seuil 5 % entre les deux groupes ([Tableau 5](#)). Au dernier point de modélisation, *i.e.* 80 mois, le ratio CD4/CD8 moyen était de 1,27 vs 1,16 respectivement dans les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé », $P = 0,26$.

- **ADN VIH total**

À l'initiation du traitement, les participants du groupe « traitement immédiat » avaient des niveaux d'ADN VIH total plus élevés que ceux du groupe « traitement différé » : 3,4 vs 3,2 \log_{10} copies/ 10^6 PBMCs en moyenne, $P = 0,02$. La décroissance du niveau d'ADN VIH total suite à la mise sous traitement était plus rapide chez les participants traités dès la primo-infection : différence de pente de $-0,26 \log_{10}$ copies/ 10^6 PBMCs/mois au cours des trois premiers mois, puis $-0,02 \log_{10}$ copies/ 10^6 PBMCs/mois de 3 à 23 mois ([Tableau 4C](#)). À long terme, les participants traités dès la primo-infection maintenaient des niveaux d'ADN VIH plus faibles que les participants traités en différé : 2,1 vs 2,5 \log_{10} copies/ 10^6 PBMCs en moyenne après 80 mois, $P < 0,0001$ ([Tableau 5](#)).

Les différences moyennes au cours du temps du nombre de CD4, du ratio CD4/CD8 et des niveaux d'ADN VIH entre les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé » – brutes et ajustées sur l'âge, le sexe, l'origine géographique, la charge virale prétraitement et l'année calendaire – sont indiquées en [Annexe 3](#). Un ajustement supplémentaire sur les caractéristiques en primo-infection (nombre de CD4, charge virale) ne changeait pas les résultats.

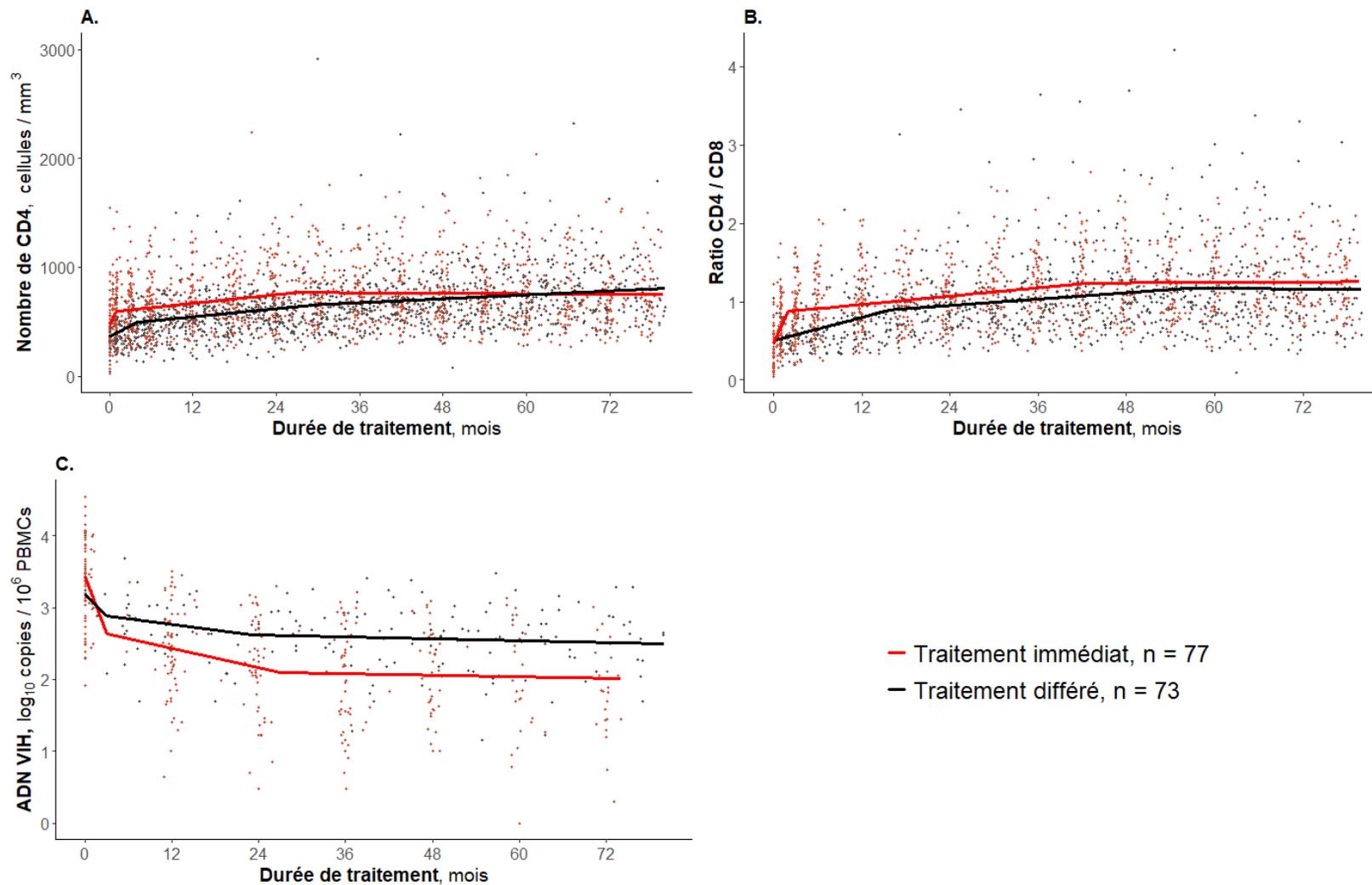


Figure 5. Modélisation de l'évolution moyenne des marqueurs immunovirologiques selon le moment d'initiation du traitement

Nuage de points des observations et tracé des prédictions marginales obtenues par modèles mixtes linéaires à ruptures de pentes. Les pentes estimées pour chaque groupe sont présentées au [Tableau 4](#). **A.** Nombre de CD4. **B.** Ratio CD4/CD8. **C.** ADN VIH total.

Tableau 4. Cinétique des marqueurs immunovirologiques selon le moment d'initiation du traitement

Groupe de traitement	Estimation [IC 95 %]	
A. Nombre de CD4, gain moyen par mois (cellules/mm³/mois)		
1^{ère} pente		
Immédiat : 0 – 1 mois	123,3	[93,8 – 152,6] [†]
Différé : 0 – 4 mois	32,6	[25,3– 39,9] [†]
2^{ème} pente		
Immédiat : 2 – 27 mois	6,9	[5,8 – 7,9] [†]
Différé : 4 – 30 mois	6,1	[5,0 – 7,3] [†]
3^{ème} pente		
Immédiat : 27 – 80 mois	-0,5	[-1,2 – 0,3]
Différé : 30 – 80 mois	2,9	[2,1 – 3,7] [†]
B. Ratio CD4/CD8, gain moyen par mois		
1^{ère} pente		
Immédiat : 0 – 2 mois	0,207	[0,185 – 0,229] [†]
Différé : 0 – 16 mois	0,024	[0,021– 0,028] [†]
2^{ème} pente		
Immédiat : 2 – 43 mois	0,009	[0,007 – 0,010] [†]
Différé : 16 – 57 mois	0,007	[0,005 – 0,008] [†]
3^{ème} pente		
Immédiat : 43 – 80 mois	0,001	[-0,001 – 0,002]
Différé : 57 – 80 mois	-0,001	[-0,004 – 0,002]
C. ADN VIH total, diminution moyenne par mois (log₁₀ copies/10⁶ PBMCs/mois)		
1^{ère} pente		
Immédiat : 0 – 3 mois	-0,261	[-0,310 – -0,212] [†]
Différé : 0 – 3 mois	-0,097	[-0,136 – 0,057] [†]
2^{ème} pente		
Immédiat : 3 – 27 mois	-0,024	[-0,031 – -0,016] [†]
Différé : 3 – 23 mois	-0,013	[-0,025 – -0,002] [†]
3^{ème} pente		
Immédiat : 27 – 80 mois	-0,001	[-0,005 – 0,003]
Différé : 23 – 80 mois	-0,002	[-0,007 – 0,002]

Prédictions obtenues par modèles mixtes linéaires à ruptures de pentes, autorisant des ruptures de pente différentes pour chaque groupe.

[†] pente significativement différente de 0

Abréviations : IC 95 %, intervalle de confiance à 95 % ; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells.

Tableau 5. Estimations marginales [IC 95 %] à différents temps de traitement

Durée de traitement, mois (M)	Groupe de Traitement				P
	Immédiat		Différé		
A. Nombre de CD4, cellules/mm³					
M0	470	[420 – 521]	365	[315 – 416]	0,004
M1	594	[547 – 640]	398	[350 – 447]	< 0,0001
M43	766	[714 – 816]	693	[640 – 745]	0,08
M80	751	[686 – 816]	801	[734 – 868]	0,29
B. Ratio CD4/CD8					
M0	0,46	[0,38 – 0,54]	0,50	[0,42 – 0,59]	0,51
M2	0,88	[0,80 – 0,95]	0,55	[0,47 – 0,63]	< 0,0001
M48	1,24	[1,14 – 1,34]	1,11	[1,01 – 1,21]	0,07
M80	1,27	[1,14 – 1,39]	1,16	[1,02 – 1,29]	0,26
C. ADN VIH, log₁₀ copies/10⁶ PBMCs					
M0	3,4	[3,3 – 3,6]	3,2	[3,0 – 3,4]	0,02
M6	2,6	[2,4 – 2,7]	2,9	[2,7 – 3,1]	0,02
M36	2,1	[1,9 – 2,2]	2,6	[2,5 – 2,7]	< 0,0001
M80	2,1	[1,9 – 2,2]	2,5	[2,4 – 2,7]	< 0,0001

Prédictions marginales obtenues par modèles mixtes linéaires à ruptures de pentes.

Abréviations : IC 95 %, intervalle de confiance à 95 % ; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells.

4.3. Dynamiques des marqueurs inflammatoires jusqu'à 36 mois

L'évolution de la primo-infection à 36 mois de traitement des niveaux des marqueurs inflammatoires étudiés est présentée pour chaque groupe à la [Figure 6](#). Les niveaux d'IL-6 et d'IL-1 α étant indétectables pour plus de 50 % des participants dès la primo-infection, ces deux marqueurs n'y ont pas été représentés.

- **Marqueurs pro-inflammatoires : IL-6, TNF- α**

En primo-infection, les niveaux de TNF- α et d'IL-6 tendaient à être plus élevés dans le groupe « traitement immédiat » ($P = 0,06$).

Chez les participants traités à distance de la primo-infection, on ne mettait pas en évidence d'évolution significative des niveaux de TNF- α . Les niveaux d'IL-6 tendaient à diminuer spontanément en l'absence de traitement, bien que cette diminution n'était pas significative ($P = 0,10$). Lorsqu'on comparait les deux groupes à leur initiation de traitement respective, le groupe « traitement immédiat » avait des niveaux plus élevés de TNF- α , et des niveaux d'IL-6 similaires à ceux du groupe « traitement différé ».

Après 36 mois de traitement, les niveaux d'IL-6 avaient diminué dans le groupe « traitement immédiat » ; ils étaient restés stables dans le groupe « traitement différé ». On ne mettait pas en évidence d'évolution significative des niveaux de TNF- α sous traitement, quel que soit le groupe. À 36 mois de traitement, les deux groupes avaient des niveaux similaires d'IL-6. Les niveaux de TNF- α tendaient toujours à être plus élevés dans le groupe « traitement immédiat » ($P = 0,12$).

- **Marqueurs anti-inflammatoires : IL-10, LAP**

En primo-infection, les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé » avaient des niveaux similaires de LAP et d'IL-10.

Chez les participants traités à distance de la primo-infection, on ne mettait pas en évidence d'évolution significative des niveaux d'IL-10. Les niveaux de LAP diminuaient spontanément en l'absence de traitement, bien que cette diminution n'apparaissait pas significative ($P = 0,10$). Lorsqu'on comparait les deux groupes à leur initiation de traitement respective, le groupe « traitement immédiat » avait des niveaux de LAP plus élevés.

Après 36 mois de traitement, on ne mettait pas en évidence d'évolution significative des niveaux de LAP et IL-10. Les deux groupes avaient des niveaux similaires d'IL-10. Les niveaux de LAP tendaient toujours à être plus élevés dans le groupe « traitement immédiat » ($P = 0,10$).

- **Marqueurs associées à l'activation mono-macrocytaire : CD14s, CD163s, CXCL10, CCL2 et IL-1 α**

En primo-infection, les niveaux de CXCL10, CCL2 et CD14s étaient significativement plus élevés dans le groupe « traitement immédiat », comparé au groupe « traitement différé » ($P < 0,05$). Les niveaux de CD163s tendaient à être également plus élevés dans le groupe « traitement immédiat » ($P = 0,08$). Les deux groupes avaient des niveaux similaires d'IL-1 α . Chez les participants traités à distance de la primo-infection, les niveaux de CCL2, CD14s et CD163s augmentaient significativement en l'absence de traitement. On ne mettait pas en évidence d'évolution significative des niveaux de CXCL10 et d'IL-1 α .

À leur initiation de traitement respective, les deux groupes ne différaient plus que sur leurs niveaux de CXCL10, toujours plus élevés chez les participants du groupe « traitement immédiat ».

Après 36 mois de traitement, les niveaux de CXCL10, CCL2 et CD163s avaient significativement diminué sous traitement dans les 2 groupes, contrairement aux niveaux de CD14s.

À 36 mois de traitement, les deux groupes présentaient des niveaux similaires pour tous les marqueurs d'activation mono-macrocytaire.

- **Marqueur de la perméabilité de l'épithélium intestinal : I-FABP**

En primo-infection, les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé » avaient des niveaux similaires d'I-FABP.

Chez les participants traités à distance de la primo-infection, on observait une tendance à la diminution des niveaux d'I-FABP entre la primo-infection et l'initiation du traitement ($P = 0,07$). Lorsqu'on comparait les deux groupes à leur initiation de traitement respective, les niveaux d'I-FABP tendaient à être plus élevés dans le groupe « traitement immédiat » ($P = 0,07$).

L'I-FABP était le seul marqueur dont le niveau augmentait significativement sous traitement dans les deux groupes. À 36 mois de traitement, les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé » avaient des niveaux similaires d'I-FABP.

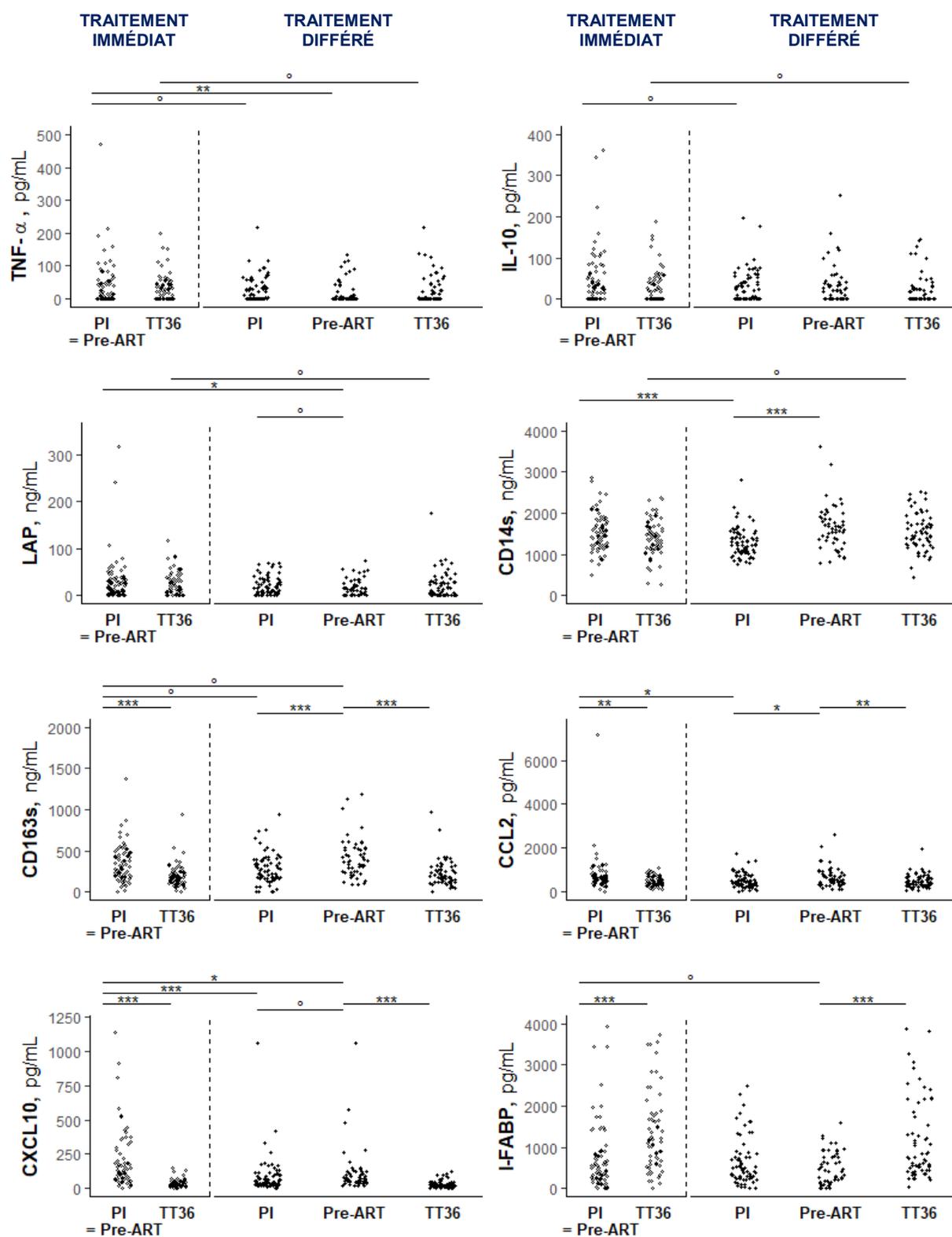


Figure 6. Niveaux d'inflammation en primo-infection (PI), prétraitement (Pre-ART) et à 36 mois de traitement (TT36) selon le moment d'initiation du traitement

*** $P < 0,001$; ** $P < 0,01$; * $P < 0,05$; ° $P < 0,15$

4.4. Suivi à très long terme : dernière visite sous traitement (médiane : 7 ans)

En 2014, 106 des 150 participants étaient toujours suivis dans la cohorte, avaient maintenu une charge virale contrôlée sous traitement et avaient donné leur accord pour un prélèvement sanguin supplémentaire. La durée médiane de traitement à la dernière visite était de 91 et 74 mois respectivement pour les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé ».

Sur les 44 participants non mesurés au dernier point de suivi > 36 mois, quatre étaient décédés, 17 avaient volontairement interrompu leur suivi dans la cohorte, 5 étaient perdus de vue (pas de visite depuis plus de deux ans), 12 avaient refusé le prélèvement hors protocole et 6 ne s'étaient pas présentés à leur visite de suivi. Ils ne différaient pas des 106 participants analysés sur leurs caractéristiques en primo-infection ou prétraitement (primo-infection symptomatique, nombre de CD4, charge virale).

- **Marqueurs immunovirologiques**

Les caractéristiques des 106 participants étudiés à leur dernière visite – 50 du groupe « traitement immédiat », 56 du groupe « traitement différé » – sont présentées au [Tableau 6](#), tous groupes confondus. La durée médiane de traitement était de 82 mois (IQR, 63 – 101). La majorité (88 %) des participants avaient alors atteint un nombre de CD4 > 500 cellules/mm³. Toutefois, 45 % présentaient toujours un ratio CD4/CD8 inférieur à 1. Comme précédemment démontré par la modélisation longitudinale des marqueurs immunovirologiques, le nombre de CD4 et le ratio CD4/CD8 étaient similaires quel que soit le groupe de traitement. En revanche, les participants traités dès la primo-infection conservaient des niveaux d'ADN VIH inférieurs à ceux des participants traités en différé (comparaisons ajustées sur la durée de traitement). Le niveau d'ADN VIH était < 2 log₁₀ copies/10⁶ PBMCs pour 40 et 7 % des participants respectivement dans les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé » (test du Chi², $P = 0,002$).

Tableau 6. Caractéristiques des participants à la dernière visite sous traitement, n = 106

Caractéristiques	Distribution
Sexe , Hommes	83,0 (88)
Origine caucasienne	98,1 (104)
Âge , années	48 (42 – 52)
Fumeurs	40,6 (43)
Indice de masse corporel , kg/m ²	23,5 (21,2 – 25,9)
Durée de traitement , mois	82 (63 – 101)
Nombre de CD4 , cellules /mm ³	683 (581 – 865)
Ratio CD4/CD8	1,1 (0,8 – 1,5)
ADN VIH total , log ₁₀ copies/10 ⁶ PBMCs ^a	2,5 (2,0 – 2,8)
ARN VIH plasmatique ultrasensible	
Indétectable , % (n)	66,0 (68)
Seuil de détection , copies/mL	3 (2, 3)
Niveau si détectable , copies/mL	5 (2 – 22)

Les résultats sont présentés en médiane (écart interquartile) ou pourcentage (effectif)

^a mesuré dans les 2 ans précédant ou suivant la mesure d'ARN VIH ultrasensible.

Abréviations : PBMCs, peripheral mononuclear blood cells

- **Inflammation, activation lymphocytaire T et réplication virale résiduelle**

Plus de deux tiers des participants avaient une charge virale ultrasensible indétectable à la dernière visite : 67 et 64 % respectivement dans les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé » ($P = 0,89$) ; parmi les individus présentant une charge virale ultrasensible supérieure au seuil de détection, le niveau médian était de 4,5 (intervalle, 1 – 53) et 5 (intervalle, 1 – 134) copies/mL respectivement dans les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé ». On n'observait aucune différence significative entre les groupes sur les niveaux de marqueurs inflammatoires et d'activation lymphocytaire, y compris après ajustement sur la durée de traitement.

Le niveau d'aucun marqueur inflammatoire n'était corrélé avec le nombre de CD4, le ratio CD4/CD8 ou le niveau d'ADN VIH total, ni n'était associé à la charge virale ultrasensible. Une charge virale ultrasensible détectable était associée à un niveau d'ADN VIH total plus élevé : 2,7 vs 2,4 \log_{10} copies/ 10^6 PBMCs en médiane respectivement chez les participants ayant une charge virale ultrasensible détectable vs indétectable, $P = 0,01$.

On notait plusieurs associations significatives entre le niveau des marqueurs inflammatoires et des caractéristiques non liées au VIH. Comparées aux hommes, les femmes présentaient des niveaux d'ADN VIH total plus faibles (-0,6 \log_{10} copies/ 10^6 PBMC, $P = 0,002$ après ajustement sur l'âge, la durée de traitement et le délai d'initiation de traitement) et tendaient à avoir plus fréquemment une charge virale ultrasensible indétectable (88 vs 61 %, $P = 0,03$). Elles avaient également en moyenne des niveaux de CD14s plus élevés ($P = 0,003$, après ajustement sur l'âge et la durée de traitement). Enfin on observait une plus faible expression de CD57, marqueur de sénescence, sur les CD8 totaux chez les femmes par rapport aux hommes ($P = 0,02$ après ajustement sur l'âge et la durée de traitement). On ne notait en revanche pas de différence hommes-femmes sur les marqueurs d'activation des lymphocytes T. Les fumeurs avaient des niveaux médians de CCL2 plus élevés que les non-fumeurs ($P = 0,04$). L'âge était faiblement corrélé au niveau de CCL2 (coefficient de corrélation de Spearman $r = 0,21$, $P = 0,03$) et l'IMC au niveau de CD14s ($r = -0,20$, $P = 0,03$).

- **Comparaisons préliminaires à un groupe contrôle non infecté par le VIH**

Enfin, comparés à un groupe contrôle de 40 donneurs de sang non infectés par le VIH, les participants des groupes « traitement immédiat » et « traitement différé » avaient des niveaux plus élevés de CD14s, CCL2, CXCL10, ainsi que de TNF- α et d'IL-10, mais des niveaux plus faibles de CD163s (données indisponibles pour le groupe contrôle pour I-FABP, LAP et IL- α). Les participants des trois groupes présentaient des niveaux d'activation des lymphocytes T très bas (< 1 % de cellules CD38⁺HLA-DR⁺/CD4 et CD38⁺HLA-DR⁺/CD8 en médiane). Les niveaux d'activation CD4 étaient similaires à ceux des sujets contrôles, alors que les niveaux d'activation CD8 étaient plus élevés chez les participants VIH que chez les contrôles VIH-séronégatifs ([Figure 7](#)).

Toutefois ces comparaisons étaient tout à fait préliminaires. Faute d'information disponible sur le groupe contrôle, nous n'avons pas pu ajuster les comparaisons sur des facteurs comme le tabac, l'IMC ou même l'âge – les donneurs de sang étant sensiblement plus jeunes que les participants de la cohorte PRIMO : médiane (IQR), 37,5 ans (32,0 – 48,8) vs 48,0 (42,0 – 52,0).

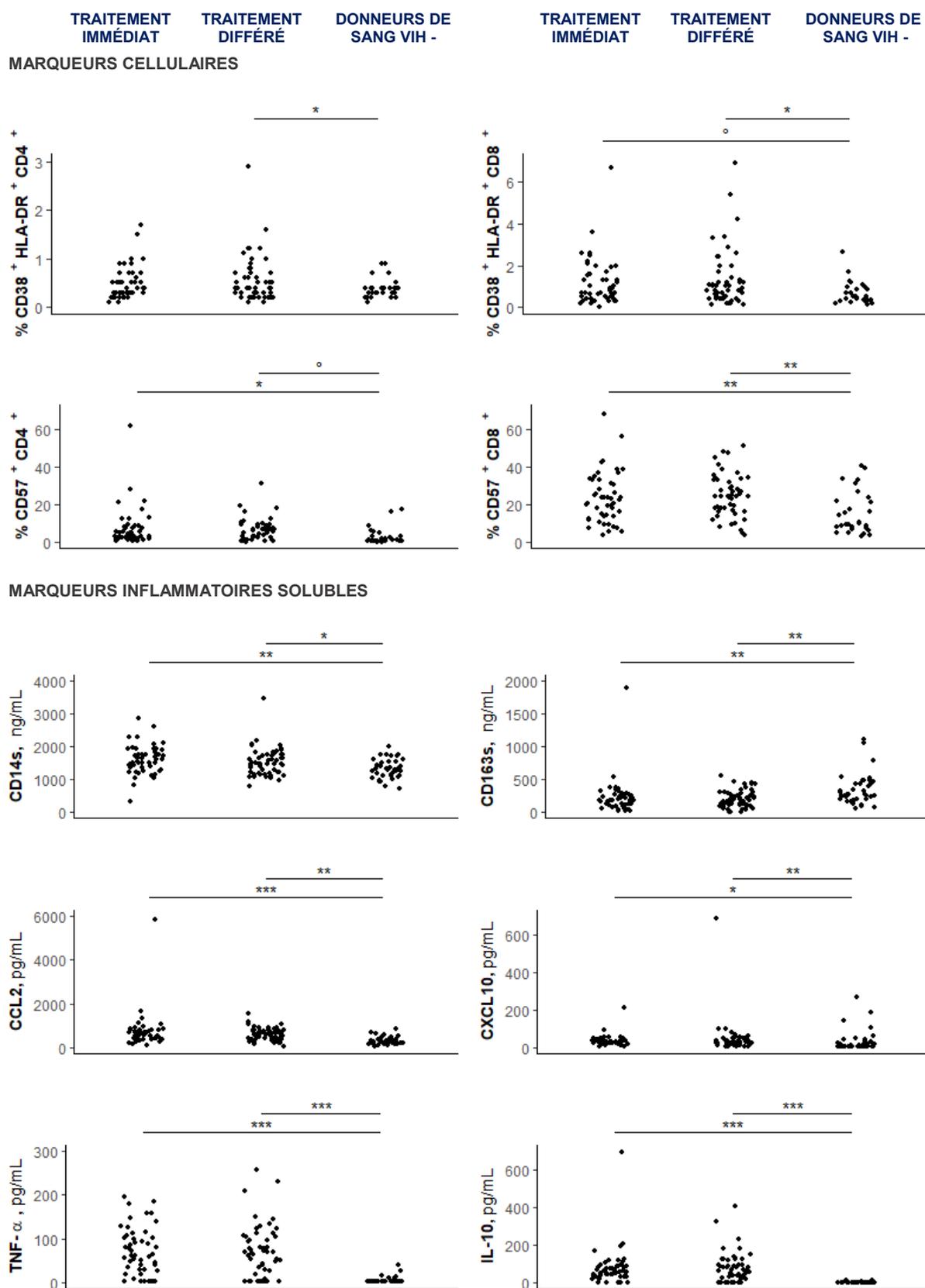


Figure 7. Niveaux d'inflammation et d'activation des lymphocytes T à la dernière visite sous traitement efficace (> 36 mois)

Comparaison des groupes « traitement immédiat » et « traitement différé » ajustée sur la durée de traitement.
 *** P < 0,001 ; ** P < 0,01 ; * P < 0,05 ; ° P < 0,15

4.5. Analyses de sensibilité

La première ligne thérapeutique était significativement différente entre les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé ». Ceci s'expliquait par un décalage calendaire à l'initiation du traitement : 49 % des participants du groupe « traitement différé » avaient initié un premier traitement ARV entre 2008 et 2009, contre 19 % du groupe « traitement immédiat » ([Tableau 3](#)). Nous avons effectué plusieurs analyses de sensibilité pour nous assurer que nos résultats n'étaient pas influencés par les changements de prise en charge ayant eu lieu entre 2002 et 2013 : une première restreinte aux 131 participants (61 du groupe « traitement immédiat », 70 du groupe « traitement différé ») ayant reçu une association d'ARV récente contenant un inhibiteur de protéase (IP) boosté, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de l'intégrase (INSTI), et une seconde restreinte aux participants diagnostiqués après 2005 (47 du groupe « traitement immédiat », 66 du groupe « traitement différé »), pour avoir un échantillon plus homogène quant à sa prise en charge. Les résultats obtenus étaient concordants avec l'analyse principale, que ce soit sur la comparaison des niveaux inflammatoires ou sur la modélisation des dynamiques des marqueurs immunovirologiques sous traitement.

5. DISCUSSION

5.1. Résultats principaux

Après en médiane sept ans de traitement ARV continu, les participants traités dès la primo-infection n'atteignaient pas des niveaux d'inflammation et d'activation immunitaire ni de réplication virale résiduelle plus faibles que les participants traités à distance de la primo-infection, et ce, malgré une période de réplication virale plus brève et près de quatre ans passés avec en moyenne un nombre de CD4 et un ratio CD4/CD8 plus élevés et des niveaux d'ADN VIH total plus faibles.

5.2. Effets de sélection

La majorité (75 %) des participants de cette étude avaient été diagnostiqués en primo-infection VIH-1 entre 2004 et 2009. Sur cette période, les recommandations de traitement préconisaient l'initiation d'un traitement ARV pour un nombre de CD4 inférieur à 200 – 350 puis 500 cellules/mm³. Compte tenu du caractère observationnel de notre étude, les individus traités dès leur inclusion dans la cohorte PRIMO présentaient donc en primo-infection des caractéristiques plus défavorables que ceux pour qui le traitement avait été différé. Par ailleurs, l'effet de sélection induit par la formation des groupes est susceptible d'être conservateur. En effet, malgré une numération CD4 plus faible, des niveaux d'ARN VIH et d'ADN VIH plus élevés, trois caractéristiques indépendamment associées à la progression ou à une moins bonne réponse au traitement (Rouzioux *et al.*, 2005 ; Goujard *et al.*, 2006 ; TEMPRANO ANRS 12136 Study Group *et al.*, 2015 ; The INSIGHT START Study Group, 2015 ; Stirrup *et al.*, 2018), les participants traités en primo-infection présentaient à court terme une meilleure réponse immunologique et à long terme une réduction notable de la taille du réservoir viral, que les participants traités en différé. Après 80 mois de traitement, la différence moyenne sur les niveaux d'ADN VIH total entre les groupes « traitement immédiat » et « traitement différé » était de 0,4 log₁₀ copies/10⁶ PBMCs. Par conséquent, on peut penser que le bénéfice du traitement en primo-infection aurait été davantage marqué si les deux groupes avaient eu des caractéristiques immunovirologiques similaires au diagnostic en primo-infection. De plus, malgré un profil plus inflammatoire en primo-infection, les participants du groupe « traitement immédiat » atteignaient des niveaux d'inflammation et d'activation des lymphocytes T similaires aux participants traités en infection chronique. Si les deux groupes avaient eu des niveaux inflammatoires en primo-infection similaires, comme on aurait pu l'imaginer dans le cadre d'un essai randomisé, les participants traités en primo-infection auraient peut-être atteint à long terme des niveaux inférieurs à ceux des participants traités en différé.

5.3. Inflammation à long terme sous traitement

Sereti *et al.* ont décrit que deux ans de traitement ARV initié en médiane dans les 16 jours suivant l'acquisition du VIH-1 conduisait à une réduction des niveaux de TNF, IL6-Rs, D-Dimères, CRP, acide hyaluronique et CD14s, par rapport à un traitement initié en infection chronique (Sereti *et al.*, 2017). Dans la cohorte PRIMO, le délai d'initiation du traitement depuis la date de contamination estimée était plus élevé, 43 jours en médiane, mais plus proche du contexte clinique en France. Il est possible que seul un traitement initié dans les tous premiers jours suivant la contamination puisse réduire l'inflammation à long terme, en limitant la période de réplication virale non contrôlée avant le pic de charge virale et par une action précoce sur l'établissement du réservoir viral et/ou en limitant la perte d'intégrité de la barrière intestinale, qui survient très tôt dans l'histoire naturelle du VIH, après le stade Fiebig I (Schuetz *et al.*, 2014) et est à l'origine d'une translocation bactérienne accrue source d'inflammation chronique.

Pour autant, dans l'étude de Sereti *et al.*, les niveaux de CRP, de CD14s et d'acide hyaluronique, même s'ils diminuaient sous traitement chez les participants traités tôt, restaient supérieurs à ceux mesurés chez des participants non infectés par le VIH (Sereti *et al.*, 2017). De la même manière, nos comparaisons préliminaires des participants de la cohorte PRIMO sous traitement ARV depuis en médiane 7 ans avec un groupe de donneurs de sang non infectés par le VIH indiquaient une absence de normalisation du niveau de plusieurs marqueurs (CD14s, CXCL10, CCL2, TNF- α et IL-10), quel que soit le moment d'initiation du traitement ARV. Toutefois, hormis l'âge, dont la distribution était très différente entre les participants de la cohorte PRIMO et le groupe de donneurs de sang, et le sexe, nous ne disposons d'aucune information sur les participants de ce groupe contrôle, en particulier concernant le tabagisme, la consommation d'alcool ou l'IMC. La contribution des facteurs liés au mode de vie sur l'inflammation chronique sous traitement reste à déterminer, d'autant plus que l'absence de corrélation entre marqueurs immunovirologiques et marqueurs inflammatoires observée dans notre étude suggère que l'inflammation chronique observée chez les PVVIH traitées pourrait davantage être liée à des caractéristiques individuelles, notamment l'âge, le tabagisme, le surpoids ou des co-infections, qu'à l'infection par le VIH-1 elle-même, hypothèse également émise précédemment par d'autres auteurs (Bastard *et al.*, 2015). Par conséquent une meilleure caractérisation des groupes contrôles permettrait une description plus fine de l'inflammation chronique présente chez les PVVIH avec une charge virale contrôlée sous traitement ARV. Celle-ci passe notamment par la prise en compte d'éventuelles différences entre les sexes. Dans notre étude, les femmes avaient des niveaux de CD14s, marqueur associé à la mortalité, plus

élevés que les hommes, différence précédemment observée dans une étude antérieure (Krebs *et al.*, 2016), ainsi que des niveaux d'ADN VIH et d'ARN VIH ultrasensible plus faibles au dernier point de suivi. Si des différences liées au sexe en matière d'immunité innée et dans la pathogénicité du VIH ont déjà été décrites (M. M. Addo et Altfeld, 2014), les différences hommes-femmes restent encore peu explorées dans le contexte particulier de la primo-infection VIH-1 et du suivi à long terme des personnes vivant et vieillissant avec le VIH. Elles feront l'objet du chapitre VI de cette thèse.

Enfin, on mettait en évidence une augmentation sous traitement des niveaux d'I-FABP, en accord avec deux autres études qui rapportaient une hausse des niveaux d'I-FABP les premières semaines de traitement suivie d'une stabilisation (Sereti *et al.*, 2017 ; El Kamari *et al.*, 2019a). L'I-FABP est un marqueur classiquement associé à l'atteinte de l'épithélium intestinal lors de diverses entéropathies, aiguës et chroniques (Pelsers *et al.*, 2003 ; Bottasso Arias *et al.*, 2015). Dans le contexte de l'infection par le VIH, son interprétation est plus discutée. Dans une étude cas-témoins, des niveaux élevés d'I-FABP étaient prédictifs du décès chez des individus avec une charge virale contrôlée sous ARV mais ayant eu une immunodéficience prétraitement importante (Hunt *et al.*, 2014). Dans la phase aiguë de l'infection, des niveaux plasmatiques élevés d'I-FABP résultent probablement de la libération de l'I-FABP intracellulaire, suite à la destruction des entérocytes. El Kamari *et al.* ont également rapporté une augmentation des niveaux d'I-FABP au cours du temps associée à la réplication virale au cours de l'infection chronique non traitée, qui serait le signe de l'aggravation des lésions intestinales (El Kamari *et al.*, 2019b). Toutefois, la hausse des niveaux d'I-FABP observée sous traitement soulève la possibilité que l'I-FABP soit un marqueur de la régénération des entérocytes au cours de l'infection VIH traitée. Pour aller dans ce sens, la hausse des niveaux d'I-FABP s'accompagnait en effet d'une diminution des marqueurs de translocation microbienne (anticorps anti-flagelline, lipopolysaccharide) dans une précédente étude (Vesterbacka *et al.*, 2013). L'ensemble de ces résultats suggère donc que les niveaux plasmatiques d'I-FABP pourraient refléter des processus biologiques différents selon le stade de l'infection VIH et l'absence ou non de traitement ARV. Les mécanismes à l'origine de l'augmentation de l'I-FABP sous traitement restent à définir. Ils pourraient impliquer soit un renouvellement des cellules endothéliales, soit la progression naturelle du dysfonctionnement de la barrière intestinale et l'installation progressive d'une inflammation ayant pour origine la muqueuse intestinale.

5.4. Restauration immunitaire et niveaux d'ADN VIH total à long terme

Si notre étude ne mettait pas en évidence de bénéfice du traitement en primo-infection, par rapport au traitement en infection chronique, sur l'inflammation à long terme, elle confirmait en revanche l'intérêt du traitement immédiat de toute primo-infection VIH-1, comparé à un traitement différé, pour réduire durablement les niveaux d'ADN VIH total (Hocqueloux *et al.*, 2013 ; Chéret *et al.*, 2015) et accélérer la reconstitution immunitaire (Le *et al.*, 2013 ; Thornhill *et al.*, 2016). On observait toutefois qu'à long terme les participants traités en différé atteignaient des nombres de CD4 et des ratios CD4/CD8 similaires aux participants traités dès la primo-infection.

Une étude précédente issue de la cohorte PRIMO a montré que plus le traitement est initié tôt en primo-infection, plus la diminution du niveau d'ADN VIH total est rapide au cours des huit premiers de traitement (Laanani *et al.*, 2015). La plus grande efficacité du traitement en primo-infection, par rapport au traitement en infection chronique, pour réduire les niveaux d'ADN VIH total peut s'expliquer par la plus grande instabilité du réservoir viral au stade de la primo-infection. D'une part, les cellules réservoirs du VIH au stade de la primo-infection sont surtout des lymphocytes T à courte durée de vie, tandis qu'en infection chronique ce sont surtout des lymphocytes à longue durée de vie (Chéret *et al.*, 2015). D'autre part, l'ADN VIH total est constitué majoritairement de formes non intégrées labiles au stade de la primo-infection. Dans les premiers jours suivant l'acquisition du VIH, on observe un pic des niveaux d'ADN VIH total ainsi qu'un pic concomitant mais plus faible des niveaux d'ADN VIH intégré. Le pic passé, et en l'absence de traitement, les niveaux d'ADN VIH total et intégré augmentent progressivement ; la proportion des formes intégrées augmente, jusqu'à être majoritaire en infection chronique (Trémeaux *et al.*, 2019). Ces résultats suggèrent qu'en primo-infection, les réservoirs existants principalement composés de cellules à courte durée de vie infectées par des formes virales instables, sont « facilement » éliminés avec l'initiation du traitement. L'initiation du traitement ARV en primo-infection permet donc de préserver partiellement les lymphocytes T mémoire à plus longue durée de vie, de maintenir un réservoir principalement composé de lymphocytes T à courte durée de vie, et prévient l'établissement des formes intégrées persistantes. En revanche, au stade de l'infection chronique, les réservoirs sanguins sont principalement composés de provirus stables dans des cellules quiescentes à longue durée de vie, ce qui rend plus difficile la diminution de la taille du réservoir. Enfin, lorsqu'on considère la partie transcriptionnellement active du réservoir, une étude rapportait que les individus traités en primo-infection présentaient sous traitement des niveaux d'ARN associé aux cellules inférieurs à ceux d'individus traités en infection chronique (Schmid *et al.*, 2010). L'ADN VIH

total et l'ARN VIH associé aux cellules sont les deux marqueurs ayant été identifiés comme prédictifs du rebond viral après interruption du traitement (Williams *et al.*, 2014 ; Li *et al.*, 2016). Pour ces raisons, les individus traités dès la primo-infection ayant un réservoir viral de taille réduite sous traitement constituent des participants privilégiés en vue de futurs essais cliniques visant la rémission.

6. CONCLUSION

Parmi des participants de la cohorte ANRS PRIMO en succès virologique prolongé sous ARV, les individus traités dès le diagnostic de primo-infection VIH-1 présentaient une reconstitution immunitaire plus rapide et un réservoir viral, estimé par le niveau d'ADN VIH total, durablement plus petit que ceux dont le traitement avait été différé, et ce, malgré des paramètres immunovirologiques plus défavorables et un profil plus inflammatoire en primo-infection. Depuis 2013, les recommandations françaises préconisent le traitement immédiat de toute infection par le VIH nouvellement diagnostiquée. Le délai d'initiation du traitement est donc directement lié au délai de diagnostic et nos résultats illustrent les conséquences d'un diagnostic retardé de l'infection par le VIH.

Les niveaux d'inflammation et d'activation T à long terme ne différaient pas selon le moment d'initiation du traitement et nos résultats préliminaires semblaient indiquer une absence de normalisation du niveau d'inflammation comparé à des donneurs de sang non infectés par le VIH, même après plusieurs années de contrôle virologique sous traitement et une réplication virale résiduelle très faible. Toutefois, compte tenu de la multiplicité des facteurs autres que le VIH pouvant être sources d'inflammation, nos résultats soulèvent la nécessité d'une meilleure caractérisation de l'inflammation chronique sous traitement.

Les deux chapitres suivants auront trait, d'une part, à la comparaison des profils inflammatoires d'individus sous traitement ARV efficace à des contrôles non infectés par le VIH bien caractérisés et, d'autre part, à la comparaison hommes-femmes de la réponse à long terme au traitement ARV initié en primo-infection.

V. IMPACT À LONG TERME DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL : COMPARAISON À DEUX POPULATIONS NON VIH DE LA COHORTE ANRS COHVAC ET DE L'ESSAI ANRS IPERGAY | ÉTUDE BASIHC

Cette étude fait l'objet d'un article en préparation :

Novelli S., Lécuroux C., Reynes J., Villemant A., Blum L., Essat A., Avettand-Fenoël V., Launay O., Molina J-M., Goujard C., Bourgeois C., Meyer L., Persistent monocyte activation in people followed since acute and early HIV-1 infection compared with two well-characterized groups of HIV-uninfected controls

1. RÉSUMÉ

Contexte. L'amplitude de l'inflammation persistante sous traitement ARV reste difficile à quantifier, en partie parce que de nombreux facteurs, autres que le VIH, peuvent être sources d'inflammation. Rares sont les études disposant d'un groupe contrôle non infecté par le VIH suffisamment caractérisé pour pouvoir prendre en compte ces cofacteurs d'inflammation. L'objectif de cette étude était d'évaluer le profil inflammatoire de participants en succès virologique prolongé sous ARV en comparaison à deux groupes contrôles non infectés par le VIH *a priori* bien distincts en matière de comportements de santé et de risque de contamination par le VIH.

Méthodes. Nous avons étudié 42 femmes et 108 hommes cisgenres suivis dans la cohorte ANRS PRIMO, traités au moins 36 mois sans interruption et en succès virologique prolongé (ARN VIH < 50 copies/mL), sélectionnés quel que soit leur délai d'initiation du traitement après l'inclusion dans la cohorte. Les participants « Primo » ont été appariés sur l'âge (\pm 5 ans) et le sexe à un premier groupe contrôle de 102 hommes ayant participé à l'essai clinique de prophylaxie préexposition ARNS IPERGAY, et à un deuxième groupe constitué de 41 femmes et 100 hommes suivis dans la cohorte ANRS COHVAC, une cohorte d'anciens volontaires pour des essais vaccinaux préventifs contre le VIH. Les individus infectés par le VHB ou le VHC n'ont pas été inclus dans l'étude. Dans un premier temps, nous avons comparé les trois groupes – « Primo », « Cohvac » et « Ipergay » – sur les niveaux plasmatiques d'un panel de 10 marqueurs inflammatoires (CRP, IL-6, TNF- α , sTNFR2, CD14s, CD163s, CXCL10, IL-17, I-FABP et acide hyaluronique), au moyen de régressions multiples ajustées sur l'âge, le statut tabagique, la consommation d'alcool et l'IMC. Dans un second temps, nous avons cherché à mettre en évidence des proximités entre les individus au moyen de méthodes d'analyse de données multidimensionnelles.

Résultats. La durée médiane de traitement des participants « Primo » était de 73 mois (IQR, 60 – 94) ; 89 % avaient un nombre de CD4 > 500 cellules/mm³ et 64 % une charge virale ultrasensible indétectable. Le groupe « Cohvac » comptait moins de fumeurs et de consommateurs d'alcool que les groupes « Primo » et « Ipergay ». Sur les dix marqueurs inflammatoires mesurés, quatre distinguaient les participants « Primo » à la fois des participants « Cohvac » et des participants « Ipergay », tant chez les hommes que chez les femmes, et y compris après ajustement sur l'âge, le tabac, l'alcool et l'IMC : comparés à leurs homologues « Cohvac » et « Ipergay, les hommes et femmes « Primo » avaient des niveaux plus élevés de sTNFR2, CD14s, CD163s et d'I-FABP sous traitement long terme. De plus, on identifiait par classification hiérarchique ascendante un petit groupe de 15 participants « Primo », réunis dans un même cluster avec la majorité des contrôles non infectés par le VIH. Ces 15 individus avaient des niveaux inflammatoires sous traitement inférieurs à ceux observés chez les autres participants « Primo ». Ce profil moins inflammatoire ne s'expliquait pas par une meilleure reconstitution immunitaire, ni par un niveau plus faible de réplication virale résiduelle, ni par une moindre fréquence de cofacteurs d'inflammation non liés au VIH (tabac, alcool, surpoids), mais était possiblement lié à un terrain déjà moins inflammatoire en primo-infection. Enfin, lors de la comparaison des deux groupes non infectés par le VIH, les hommes « Ipergay » avaient des niveaux de TNF- α et d'IL-17 plus élevés que les hommes « Cohvac ».

Conclusion. Après en médiane 6 ans de traitement ARV, les PVVIH en succès virologique prolongé présentent toujours des niveaux élevés d'activation monocytaire et macrophagique ainsi qu'une activité de l'épithélium intestinal accrue, comparées à des contrôles non infectés par le VIH.

2. INTRODUCTION

Nombreuses sont les études, menées en infection chronique ou en primo-infection, concluant à une élévation de plusieurs marqueurs d'inflammation et d'activation immunitaire chez les PVVIH ayant une charge virale contrôlée sous ARV, comparées à des participants non infectés par le VIH (Ananworanich *et al.*, 2012 ; Jain *et al.*, 2013 ; Vinikoor *et al.*, 2013 ; Sandler et Sereti, 2014 ; Sereti *et al.*, 2017). Cependant la comparaison des niveaux inflammatoires de participants sous traitement ARV efficace à ceux de témoins non infectés par le VIH peut être biaisée par certaines caractéristiques individuelles relatives au mode de vie des PVVIH mais aussi des individus témoins. Rares sont les études disposant d'un groupe contrôle non infecté par le VIH ayant des caractéristiques proches des populations VIH étudiés, et/ou suffisamment caractérisé pour pouvoir prendre en compte les cofacteurs d'inflammation non liés au VIH.

Précédemment, Neuhaus *et al.* décrivaient une élévation des niveaux d'IL-6, D-Dimères et CRP-hs chez les participants de l'essai SMART maintenant une charge virale < 400 copies/mL, comparés à des individus suivis dans deux cohortes américaines en population générale, après ajustement sur l'âge, l'ethnicité, le sexe, l'IMC et le tabac (Neuhaus *et al.*, 2010). Plus récemment, les travaux issus des cohortes MACS et COBRA concluaient à la persistance d'une activation des monocytes et des macrophages chez des PVVIH en succès virologique prolongé sous ARV (ARN VIH < 50 copies/mL) comparées à des témoins non infectés par le VIH ayant des caractéristiques sociodémographiques et liées au mode de vie similaires, et après ajustement sur l'âge, l'ethnicité, le tabagisme, l'infection par le VHC et le surpoids (Wada *et al.*, 2015 ; Booiman *et al.*, 2017). Toutefois, les participants de ces trois études étaient majoritairement voire exclusivement des HSH, traités à un stade plutôt avancé de l'infection VIH (nadir médian de CD4 : 250, 330 et 180 cellules/mm³ respectivement dans SMART, MACS, et COBRA). Compte tenu des différences connues liées au sexe dans l'immunité innée (M. M. Addo et Altfeld, 2014), leur résultats ne sont donc peut-être pas entièrement généralisables aux femmes. D'autre part, Hunt *et al.* ont émis l'hypothèse que certaines voies d'activation immunitaire pourraient n'être effectives qu'à partir d'un certain degré d'immunodéficience prétraitement. Les déterminants de l'état inflammatoire chronique pourraient être plus divers et avoir une distribution anatomique plus large chez les personnes ayant débuté un traitement ARV à un stade avancé de l'infection, comparées à celles traitées précocement (Hunt *et al.*, 2016). À notre connaissance aucune étude n'a, à ce jour, défini le profil inflammatoire observé après des années de traitement chez des individus pris en charge

au moment de la primo-infection VIH-1, tout en prenant en compte les facteurs d'inflammation liés au mode de vie des PVVIH.

De ce fait, nous avons mené l'étude BASIHC, avec l'objectif de caractériser finement l'inflammation chronique présente sous traitement chez des participants, hommes et femmes, pris en charge en primo-infection VIH-1, et suivis dans la cohorte ANRS PRIMO. Nous avons pour ce faire eu recours à deux groupes contrôles non infectés par le VIH bien caractérisés et *a priori* bien distincts : d'une part, des participants de la cohorte ANRS COHVAC, cohorte de volontaires d'essais vaccinaux à faible risque d'infection par le VIH et, d'autre part, des participants de l'essai ANRS IPERGAY, essai de prophylaxie préexposition au VIH, présentant un risque élevé d'infection par le VIH et une fréquence élevée de facteurs de risque de morbidités. Notre hypothèse étant que chacun des deux groupes contrôles, « Ipergay » et « Cohvac », définirait des profils inflammatoires de référence différents devant être comparés, ce qui constituait un objectif secondaire de cette étude. Nos comparaisons entre participants « Primo », « Cohvac » et « Ipergay » ont porté sur une sélection de dix marqueurs inflammatoires solubles, choisis de manière à prendre en compte différentes voies biologiques d'activation et d'inflammation, en particulier les composantes mono-macrophagique, lymphocytaire, mucoale et tissulaire de l'inflammation.

3. PARTICIPANTS ET MÉTHODES

Financements : Cette étude a été financée par l'ANRS (2^{ème} appel d'offre 2017)

3.1. Participants

- **Participants infectés par le VIH**

Nous avons étudié 150 participants suivis dans la cohorte ANRS PRIMO en succès virologique prolongé sous traitement ARV, sélectionnés selon les mêmes critères que ceux de l'étude ACTIPRIM :

- 1) traités au moins 36 mois sans interruption de plus de 15 jours,
 - 2) en succès virologique prolongé, selon la définition suivante : participants ayant atteint une charge virale < 50 copies/mL dans les 9 mois suivant l'initiation du traitement, et présentant par la suite plus de 90 % de leurs charges virales < 50 copies/mL au cours des 36 premiers mois de traitement ;
 - 3) avec des prélèvements congelés disponibles pour la réalisation d'explorations biologiques.
- Les critères d'exclusion étaient : origine ethnique autre que caucasienne, décès dans l'année suivant le point de biobanque sélectionné, survenue d'un événement sida au cours du suivi, co-infection par le VHB (antigénémie HbS au cours du suivi) ou par le VHC (PCR VHC positive dans l'année).

Parmi les 150 participants sélectionnés, 97 avaient déjà été inclus dans l'étude ACTIPRIM présentée au chapitre IV. Au vu des résultats de l'étude ACTIPRIM qui ne mettaient pas en évidence de différence sur les niveaux inflammatoires à plus de trois ans de traitement entre les participants ayant été traités dès la primo-infection et ceux traités à distance de celle-ci, nous avons sélectionnés 53 participants supplémentaires répondant aux critères d'inclusion, quel que soit leur délai d'initiation du traitement. Par ailleurs, cette sélection a été faite de manière à surreprésenter les femmes : l'ensemble des 27 femmes éligibles a été inclus et 26 hommes ont été tirés au sort parmi 244 éligibles ([Figure 8](#)).

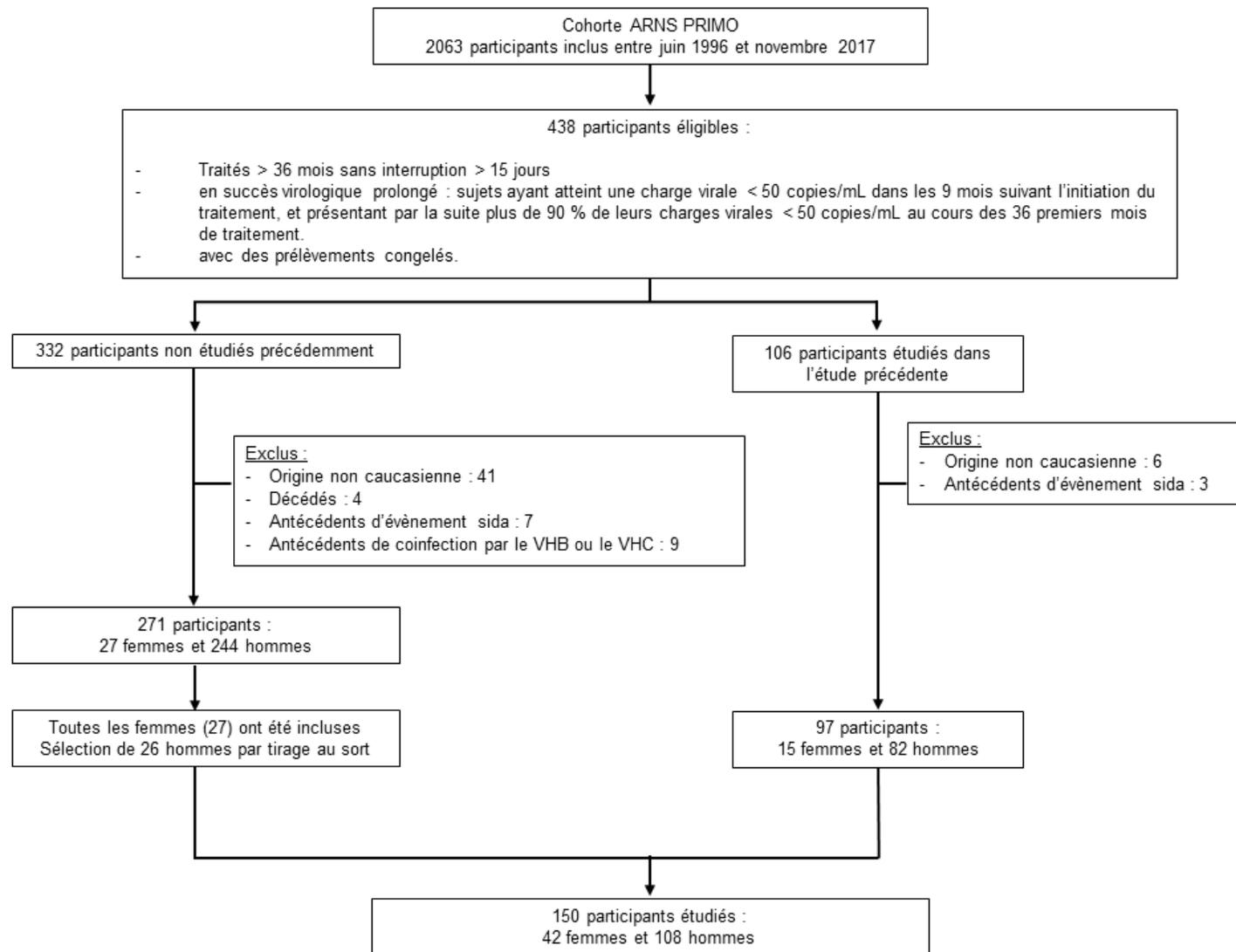


Figure 8. Sélection des participants issus de la cohorte ANRS PRIMO pour l'étude BASIHC

- **Choix des groupes contrôles**

Deux groupes contrôles non infectés par le VIH ont été constitués à partir des participants de l'essai clinique ANRS IPERGAY et de la cohorte ANRS COHVAC.

L'essai ANRS IPERGAY est un essai de prophylaxie préexposition au VIH, pour lequel les critères d'inclusion étaient : statut VIH négatif, sexe masculin cisgenre ou femme transgenre, avoir un risque élevé de contamination au VIH, défini par le fait d'avoir eu des rapports anaux non protégés avec au moins deux partenaires au cours des 6 derniers mois. Les inclusions dans IPERGAY ont eu lieu entre novembre 2014 et janvier 2015. Les visites de suivi étaient prévues à J0, M1, M2 puis tous les 2 mois et incluaient la constitution d'une biothèque à chaque visite (Molina *et al.*, 2015). Pour notre étude, étaient éligibles les hommes cisgenres avec des prélèvements congelés disponibles. N'étaient pas éligibles les individus infectés par le VIH, le VHB ou le VHC à l'inclusion ou l'étant devenus au cours de leur suivi dans IPERGAY.

La cohorte COHVAC est une cohorte de volontaires ayant participé à des essais vaccinaux préventifs contre le VIH de phase I et II entre 1992 et 2007 et qui avaient alors reçu au moins une dose de vaccin candidat. Elle a été formée en 2008, avec l'objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme des vaccins candidats. Elle comportait un recueil rétrospectif des événements de santé depuis la participation à un essai vaccinal et un suivi prospectif annuel poursuivi jusqu'en 2016. Une biothèque était constituée à chaque visite annuelle. Une infection par le VHC ou le VHB n'est survenue chez aucun participant au cours de leur suivi dans COHVAC (Durier *et al.*, 2018). Tous les participants ayant été suivis prospectivement dans COHVAC étaient éligibles pour notre étude.

Les participants de l'essai IPERGAY et de la cohorte COVAHC constituaient deux groupes contrôles *a priori* bien distincts pour ce qui est de la prise de risque vis-à-vis de l'infection par le VIH et plus généralement en matière de comportements de santé. À l'époque de leur participation aux essais vaccinaux ANRS, les volontaires avaient été sélectionnés parce qu'ils étaient en bonne santé et avaient un risque d'infection par le VIH très faible. Durier *et al.* ont rapporté que les participants de COHVAC continuaient d'avoir des comportements à faible risque plusieurs années après leur participation à un essai : à l'inclusion dans COHVAC un faible pourcentage (< 10 %) de participants déclarait avoir des rapports sexuels non protégés avec des partenaires de statut sérologique inconnu (Durier *et al.*, 2018). En revanche, les participants à l'essai IPERGAY présentaient un risque plus élevé d'infection par le VIH et une plus grande fréquence de facteurs d'inflammation non liés au VIH : notamment consommation d'alcool, (23 % ont déclaré consommer > 5 boissons alcoolisées par jour au cours du mois

précédant l'inclusion dans l'essai) et de drogues récréatives (44 % ont déclaré avoir consommé des drogues récréatives au cours des 12 derniers mois précédant l'inclusion), et IST (28 % ont reçu un diagnostic de syphilis, gonorrhée et chlamydia à l'inclusion) (Molina *et al.*, 2015).

Les contrôles « Cohvac » et « Ipergay » ont été appariés avec les participants « Primo » sur le sexe et l'âge au point de biobanque disponible par strate de 5 ans.

3.2. Mesures

Pour les participants des trois groupes – « Primo », « Cohvac » et « Ipergay » – nous avons mesuré dix marqueurs inflammatoires classiquement décrits dans la littérature comme associés à la morbidité/mortalité des PVVIH, choisis de manière à couvrir plusieurs voies biologiques d'activation et d'inflammation : des marqueurs non-spécifiques (CRP-us, TNF- α , sTNFRII, IL-6), associés à des marqueurs plus spécifiques des composantes monomacrophagique et lymphocytaire (CD14s, CD163s, CXCL10), mucoale (I-FABP, IL-17) et fibrotique (acide hyaluronique) de l'inflammation. Ces marqueurs ont été sélectionnés par les chercheurs du centre de recherche en immunologie des infections virales et des maladies auto-immunes (IMVA, unité Inserm 1184 / Université Paris-Saclay).

Les marqueurs suivants ont été dosés par des tests ELISA spécifiques : sTNFRII, CD14s, CD163s, CXCL10, I-FABP et acide hyaluronique (Human TNF RII/TNFRSF1B DuoSet ELISA, Human CD14 DuoSet ELISA, Human CD163 DuoSet ELISA, Human CXCL10/IP10 DuoSet ELISA, Human FABP2/I-FABP DuoSet ELISA, et Hyaluronan DuoSet ELISA, R&D Systems). L'IL-17, l'IL-6 et le TNF- α ont été mesurés par la technologie SiMoA (single-molecule array, Quanterix), et la CRP en immunochimie par une méthode ultrasensible (CRP LX HS, Cobas C, integra, Roche Diagnostics). L'ensemble des dosages a été refait sur prélèvements congelés pour les participants précédemment inclus dans l'étude ACTIPRIM.

Enfin, pour les participants du groupe « Primo », ont aussi été mesurés l'ADN VIH total par PCR en temps réel sur sang total, avec un seuil de détection inférieur à 60 copies/10⁶ PBMCs, variant selon le nombre de cellules disponibles (GENERIC HIV DNA Cell, Biocentric) (Avettand-Fenoël *et al.*, 2009), ainsi que l'ARN VIH ultrasensible, quantifié sur plasma par PCR en temps réel, avec un seuil de détection allant de 1 à 8 copies/mL, selon le volume de plasma disponible (GENERIC HIV, Biocentric).

3.3. Analyses statistiques

Pour chaque participant, nous avons recueilli à partir de son suivi dans son étude source les données disponibles sur les caractéristiques démographiques, la consommation d'alcool et de tabac, l'indice de masse corporelle et tout événement de santé, notamment un diagnostic d'IST.

Dans un premier temps, nous avons construit des diagrammes en radar pour visualiser les profils inflammatoires de chaque groupe. Pour ce faire, nous avons, pour chaque marqueur, calculé le niveau médian tous groupes confondus puis catégorisé le niveau de chaque participant en « faible » ou « élevé », selon qu'il était supérieur ou non à la médiane globale. Pour CXCL10, le seuil de dichotomisation entre niveau « élevé » et niveau « faible » était le seuil de détection. Nous avons ensuite représenté sous forme de diagramme en radar le pourcentage de participants dans chaque groupe ayant un niveau « élevé » pour chacun des 10 marqueurs inflammatoires étudiés.

Dans un second temps, nous avons comparé les groupes « Primo », « Cohvac » et « Ipergay » sur les niveaux de chaque marqueur inflammatoire au moyen de régressions linéaires multiples. Pour chaque marqueur, nous avons estimé les différences entre les trois groupes par un premier modèle stratifié sur le sexe et ajusté sur l'âge, le tabagisme, la consommation d'alcool. Puis dans un second modèle restreint aux hommes des groupes « Primo » et « Ipergay », nous avons également ajusté les comparaisons sur l'IMC, donnée disponible uniquement pour ces deux groupes. En raison du pourcentage élevé d'individus (71 à 87 %) ayant un niveau de CXCL10 inférieur au seuil de détection (37 pg/mL), nous avons comparé les pourcentages de mesures indétectables entre les groupes pour ce marqueur en utilisant des régressions logistiques.

Enfin, nous avons effectué une analyse en composantes principales (ACP) ainsi qu'une classification ascendante hiérarchique (CAH), afin, d'une part, de visualiser les corrélations entre les 10 marqueurs inflammatoires étudiés et, d'autre part, de mettre en évidence des proximités entre les individus selon leurs niveaux d'inflammation. L'ACP consiste à décomposer l'information apportée par un grand nombre de variables continues, ici les marqueurs inflammatoires, en néo-variables appelées « composantes principales », indépendantes les unes des autres. Les composantes principales sont des combinaisons linéaires des variables initiales pondérées par leur contribution à chaque composante. Elles sont de plus hiérarchisées, c'est-à-dire qu'elles prennent des parts décroissantes de la variance, ou autrement dit de l'information apportée par l'ensemble des variables. Les deux ou trois premières composantes principales concentrent l'essentiel de l'information et sont utilisées pour

l'interprétation. Chaque composante principale définit un axe. Les axes sont orthogonaux les uns aux autres. On peut alors visualiser dans le plan formé par deux composantes principales, d'une part, les variables étudiées en fonction de leurs corrélations et, d'autre part, les individus en fonction de leur proximité. L'ACP a été réalisée sur les variables centrées réduites. Les règles d'interprétation des graphes ainsi obtenus seront exposées ultérieurement.

La CAH, comme les autres méthodes de classification, vise à regrouper les individus en un certain nombre de classes ou clusters homogènes et disjoints, définis à partir des variables étudiées, ici les marqueurs inflammatoires. La CAH est une méthode dite « hiérarchique », c'est-à-dire qu'à partir de l'ensemble des n individus, les individus les plus proches sont regroupés deux à deux de manière itérative en classes qui s'agrègent ensuite pour former des clusters de plus grande taille. La construction par agglomération des classes successives est visualisable sous la forme d'un dendrogramme. Elle est dite « ascendante » car au départ de l'algorithme de classification chaque individu constitue un cluster de taille 1, l'étape ultime étant la réunion de tous les individus dans un seul et même cluster. La CAH ne nécessite pas de déterminer un nombre de classes au préalable. Le choix du nombre de classes retenu se fait à partir de l'examen d'un indice qui mesure la variation de l'inertie inter-classe et intra-classe, de manière à rendre minimum les écarts entre les individus au sein d'une classe (inertie intra-classe) et maximum les écarts entre les classes (inertie inter-classe). Notre objectif était de comparer les clusters formés par CAH aux groupes connus au préalable (« Primo », « Cohvac » et « Ipergay »).

Les analyses statistiques et représentations graphiques ont été effectuées sous R [version 3.5.1].

4. RÉSULTATS

4.1. Caractéristiques des participants

Nous avons étudié 150 participants de la cohorte PRIMO, 42 femmes et 108 hommes cisgenres, d'âge médian 47 ans (IQR, 41 – 53). La durée médiane de traitement était de 73 mois (IQR, 60 – 94). La majorité des individus avaient atteint un bon niveau de restauration immunitaire : 89 % présentaient un nombre de CD4 > 500 cellules/mm³. Toutefois, 40 % avaient encore un ratio CD4/CD8 < 1. On ne détectait pas de réplique virale résiduelle avec une méthode ultrasensible pour 64 % des individus (seuil médian de détection : 3 copies/mL, variable selon le volume de plasma disponible).

L'appariement avec des participants de l'essai IPERGAY et de la cohorte COHVAC a abouti à la constitution d'un groupe contrôle de 102 hommes suivis dans l'essai IPERGAY, et 141 participants de la cohorte COHVAC (41 femmes, 100 hommes). Suite à l'appariement, les participants « Primo », « Cohvac » et « Ipergay » ne différaient pas sur l'âge au moment du prélèvement. En revanche, et comme on pouvait s'y attendre, le groupe « Cohvac » comptait moins de fumeurs et de consommateurs d'alcool que les groupes « Primo » et « Ipergay » ([Tableau 7](#)).

Tableau 7. Caractéristiques des participants au moment de l'étude

Caractéristiques	Primo, n = 150	Cohvac, n = 141	Ipergay, n = 102	P
Sexe				
Hommes	72,0 (108)	70,9 (100)	100 (102)	
Femmes	28,0 (42)	19,1 (41)	0 (0)	
Âge, années	47 (41 – 53)	49 (44 – 55)	47 (41 – 51)	
IMC, kg/m²				0,68
Normal [18,5 – 25[62,7 (94)	nr nr	71,6 (73)	
Surpoids [25 – 30[24,7 (37)	nr nr	20,6 (21)	
Obésité ≥ 30	8,0 (12)	nr nr	7,8 (8)	
Manquant	4,7 (7)			
Fumeurs ^a	50,0 (75)	12,9 (18)	42,2 (43)	< 0,0001
Consommateur d'alcool ^a	71,3 (107)	23,4 (33)	75,5 (77)	< 0,0001
Durée de traitement ARV, mois	73 (60 – 94)			
Nombre de CD4, cellules/mm³	733 (598 – 896)			
Nombre de CD4 à l'initiation de traitement, cellules/mm³	395 (287 – 546)			
Ratio CD4/CD8	1,2 (0,9 – 1,7)			
ARN VIH ultrasensible				
Détectable, % (n)	36,0 (54)			
Seuil de détection, copies/mL	3 (2 – 3)			
Niveau si détectable, copies/mL	1,04 (0,60 – 1,53)			
ADN VIH total, log₁₀ copies/10⁶ PBMCs	2,54 (2,04 – 2,88)			
Traitement ARV en cours ^b				
Avec INSTI	16,0 (24)			
Avec IP	25,4 (38)			
Avec INNTI	57,3 (86)			
Autres	1,3 (2)			

Les données sont présentées en médiane (écart interquartile) ou pourcentage (effectif), sauf mention contraire.

^a au cours de l'année écoulée, excepté pour le groupe Cohvac : consommation recueillie à la visite d'inclusion dans la cohorte.

^b règle hiérarchique de classement : association avec un INSTI, sinon avec IP, sinon avec INNTI, sinon Autres.

Abréviations : ARV, antirétroviral ; IMC, indice de masse corporelle ; nr, non renseigné ; INSTI, inhibiteur d'intégrase ; INNTI, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; IP, inhibiteur de protéase ; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells

4.2. Impact de l'infection par le VIH-1

• Comparaisons marqueur par marqueur

Nous avons comparé les groupes « Primo », « Cohvac » et « Ipergay » marqueur par marqueur, au moyen de régressions linéaires multiples stratifiées sur le sexe.

En analyse univariée, les participants « Primo », tant hommes que femmes, avaient des niveaux plus élevés que leurs homologues des groupes « Cohvac » et « Ipergay » pour quatre marqueurs : le **CD14s** et le **CD163s**, deux marqueurs associés à l'activation mono-macrocytaire, l'**I-FABP**, marqueur associé à l'activité de l'épithélium intestinal, et le **sTNFRII**, marqueur inflammatoire non spécifique. Ces différences demeuraient significatives après ajustement sur l'âge, et la consommation de tabac et d'alcool ([Tableau 8A – D](#)), ainsi que sur l'IMC (ajustement supplémentaire uniquement possible pour la comparaison des hommes « Primo » vs « Ipergay », [Annexe 4](#)).

Parmi les autres différences observées entre les trois groupes ([Tableau 8E – J](#)), les hommes et les femmes « Primo » présentaient des niveaux de **TNF- α** plus élevés que leurs homologues « Cohvac ». Les hommes « Primo » avaient en revanche des niveaux de **TNF- α** similaires aux hommes « Ipergay ».

Certaines différences étaient spécifiques au sexe :

- Les femmes « Primo » avaient des niveaux d'**IL-6** plus élevés que les femmes « Cohvac », tant en analyse univariée qu'en analyse multivariée, alors qu'on n'observait pas de différence entre les hommes « Primo », « Cohvac » et « Ipergay » sur ce marqueur.
- Les hommes « Primo » avaient des niveaux plus élevés de **CXCL10** que les hommes « Cohvac » et « Ipergay », y compris après ajustement sur le tabac, l'alcool et l'IMC, mais on ne mettait pas en évidence de différence significative sur les niveaux de **CXCL10** entre les femmes « Primo » et les femmes « Cohvac ».
- Les hommes « Primo » avaient des niveaux plus élevés de **CRP-us** que les hommes « Cohvac », cependant cette différence n'était plus significative après ajustement sur le tabac et l'alcool.

Enfin, les hommes « Ipergay » avaient des niveaux plus élevés d'**IL-17** que les hommes « Primo ». Il n'y avait pas de différence entre les trois groupes sur les niveaux d'**acide hyaluronique**.

L'ensemble de ces résultats peut être synthétisé sous forme de diagrammes en radar présentés en [Figure 9](#). Par ailleurs, on observait des résultats similaires en restreignant les comparaisons aux individus « Primo » traités, en primo-infection, *i.e.* dans le mois suivant l'inclusion dans la cohorte.

En résumé, après ajustement sur l'âge, le tabac, l'alcool et l'IMC, quatre marqueurs inflammatoires, sur les dix mesurés, distinguaient particulièrement les participants « Primo », aussi bien hommes que femmes, de leurs homologues « Cohvac » et « Ipergay » respectifs : CD14s, CD163s, sTNFRII et I-FABP.

Des différences supplémentaires étaient observées selon le statut VIH sur les autres marqueurs, mais celles-ci n'étaient pas systématiquement retrouvées, à la fois chez les hommes et chez les femmes, ou à la fois dans les groupes « Cohvac » et « Ipergay », par rapport au groupe « Primo ».

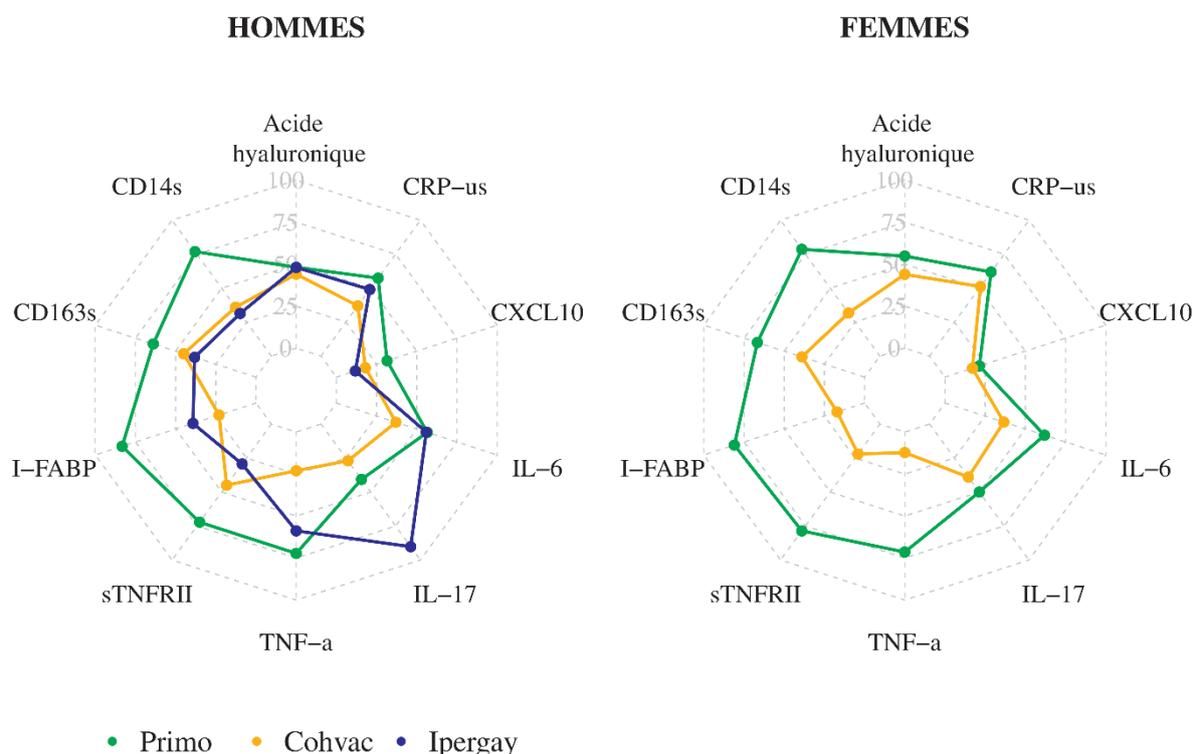


Figure 9. Visualisation des profils inflammatoires sous forme de diagramme en radar

Chaque axe émanant du centre du graphique correspond à un marqueur inflammatoire. Sur chacun est indiqué le pourcentage, de 0 à 100 %, de participants ayant un niveau défini comme « élevé », c'est-à-dire supérieur à la médiane globale tous groupes confondus pour le marqueur concerné.

Tableau 8. Impact de l'infection VIH sur chaque marqueur inflammatoire

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Coeff. [IC 95 %]	P	Coeff. [IC 95 %]	P
A. CD14s, ng/mL				
HOMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-507 [-622 – -392]	< 0,0001	-499 [-633 – -365]	< 0,0001
Ipergay	-544 [-659 – -430]	< 0,0001	-535 [-651 – -420]	< 0,0001
Âge, années	4 [-2 – 10]	0,24	4 [-1 – 10]	0,10
Alcool	110 [-1 – 221]	0,05	-16 [-128 – 95]	0,77
Tabac	143 [29 – 257]	0,01	52 [-56 – 159]	0,34
FEMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-647 [-897 – -396]	< 0,0001	-626 [-906 – -346]	< 0,0001
Âge, années	3 [-8 – 14]	0,57	4 [-6 – 14]	0,41
Alcool	275 [-17 – 567]	0,06	6 [-302 – 314]	0,97
Tabac	271 [-28 – 570]	0,08	63 [-257 – 384]	0,70
B. CD163s, ng/mL				
HOMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-91 [-144 – -38]	0,001	-110 [-171 – -48]	0,001
Ipergay	-71 [-124 – -19]	0,008	-76 [-129 – -23]	0,005
Âge, années	1 [-1 – 3]	0,38	1 [-2 – 3]	0,47
Alcool	33 [-12 – 78]	0,15	17 [-34 – 68]	0,52
Tabac	-38 [-85 – 8]	0,11	-68 [-118 – -19]	0,007
FEMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-117 [-195 – -38]	0,004	-156 [-242 – -71]	0,001
Âge, années	-1 [-4 – 3]	0,69	-1 [-4 – 2]	0,56
Alcool	-25 [-110 – 61]	0,57	-55 [-148 – 39]	0,25
Tabac	-25 [-112 – 62]	0,57	-63 [-161 – 34]	0,20

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Coeff. [IC 95 %]	P	Coeff. [IC 95 %]	P

C. sTNFRII, pg/mL

HOMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-1013 [-1387 – -639]	< 0,0001	-1171 [-1609 – -733]	< 0,0001
Ipergay	-1358 [-1731 – -985]	< 0,0001	-1341 [-1717 – -966]	< 0,0001
Âge, années	5 [-13 – 23]	0,58	5 [-12 – 23]	0,53
Alcool	-114 [-455 – 228]	0,51	-421 [-786 – -57]	0,02
Tabac	321 [-28 – 670]	0,07	199 [-150 – 548]	0,26
FEMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-1189 [-1727 – -651]	< 0,0001	-1490 [-2064 – -915]	< 0,0001
Âge, années	9 [-14 – 32]	0,44	8 [-13 – 29]	0,45
Alcool	-131 [-753 – 490]	0,68	-541 [-1175 – 93]	0,09
Tabac	-115 [-752 – 523]	0,72	-362 [-1020 – 297]	0,28

D. I-FABP, pg/mL

HOMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-1171 [-1364 – -977]	< 0,0001	-1053 [-1279 – -827]	< 0,0001
Ipergay	-934 [-1364 – -742]	< 0,0001	-913 [-1108 – -718]	< 0,0001
Âge, années	-4 [-15 – 7]	0,51	0 [-9 – 9]	0,96
Alcool	478 [281 – 674]	< 0,0001	135 [-53 – 323]	0,16
Tabac	407 [203 – 610]	< 0,0001	108 [-73 – 289]	0,24
FEMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-1259 [-1540 – -977]	< 0,0001	-1224 [-1533 – -915]	< 0,0001
Âge, années	6 [-10 – 21]	0,48	7 [-5 – 18]	0,24
Alcool	489 [84 – 893]	0,02	15 [-321 – 351]	0,93
Tabac	476 [59 – 893]	0,03	105 [-248 – 459]	0,55

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Coeff. [IC 95 %]	P	Coeff. [IC 95 %]	P
E. TNF-α, pg/mL				
HOMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-1,1 [-1,5 – -0,7]	< 0,0001	-1,1 [-1,5 – -0,6]	< 0,0001
Ipergay	-0,2 [-0,6 – 0,1]	0,21	-0,2 [-0,6 – 0,1]	0,22
Âge, années	0,007 [-0,011 – 0,025]	0,47	0,013 [-0,004 – 0,031]	0,13
Alcool	0,5 [0,2 – 0,8]	0,001	0,1 [-0,3 – 0,5]	0,58
Tabac	0,2 [-0,1 – 0,6]	0,16	-0,1 [-0,4 – 0,3]	0,71
FEMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-1,3 [-1,7 – -0,9]	< 0,0001	-1,4 [-1,7 – -1,0]	< 0,0001
Âge, années	0,021 [0,004 – 0,038]	0,02	0,024 [0,011 – 0,038]	0,001
Alcool	0,3 [-0,2 – 0,8]	0,24	-0,4 [-0,8 – 0,1]	0,08
Tabac	0,4 [-0,1 – 0,9]	0,09	0,2 [-0,2 – 0,7]	0,29

F. CRP-us, mg/mL

HOMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-1,5 [-2,6 – -0,4]	0,007	-0,9 [-2,1 – 0,4]	0,18
Ipergay	-0,9 [-1,9 – 0,2]	0,12	-0,7 [-1,8 – 0,4]	0,18
Âge, années	0,001 [-0,05 – 0,05]	0,97	0,02 [-0,03 – 0,06]	0,54
Alcool	0,90 [0,01 – 1,83]	0,05	0,41 [-0,64 – 1,46]	0,44
Tabac	1,0 [0,5 – 2,3]	0,003	1,1 [0,1 – 2,1]	0,03
FEMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-0,9 [-3,5 – 1,8]	0,51	-1,6 [-4,5 – 1,3]	0,27
Âge, années	0,02 [-0,09 – 0,12]	0,76	0,02 [-0,09 – 0,12]	0,78
Alcool	-1,3 [-4,0 – 1,5]	0,36	-1,6 [-4,8 – 1,6]	0,31
Tabac	-0,8 [-3,6 – 2,0]	0,58	-0,5 [-3,9 – 2,8]	0,75

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Coeff. [IC 95 %]	P	Coeff. [IC 95 %]	P
G. IL-6, pg/mL				
HOMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-0,01 [-0,96 – 0,94]	0,98	-0,10 [-1,21 – 0,99]	0,85
Ipergay	0,20 [-0,73 – 1,14]	0,67	0,33 [-0,61 – 1,27]	0,49
Âge, années	0,06 [0,02 – 0,10]	0,007	0,06 [0,02 – 0,11]	0,004
Alcool	-0,2 [-1,0 – 0,6]	0,59	-0,3 [-1,3 – 0,6]	0,45
Tabac	0,3 [-0,5 – 1,2]	0,40	0,6 [-0,3 – 1,5]	0,19
FEMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-0,84 [-1,43 – -0,24]	0,006	-0,81 [-1,47 – -0,14]	0,02
Âge, années	0,005 [-0,019 – 0,029]	0,67	0,005 [-0,019 – 0,030]	0,65
Alcool	0,4 [-0,2 – 1,1]	0,20	0,1 [-0,6 – 0,8]	0,75
Tabac	0,29 [-0,37 – 0,94]	0,38	-0,03 [-0,79 – 0,73]	0,94

H. IL-17, pg/mL

HOMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-0,06 [-0,28 – 0,17]	0,63	-0,08 [-0,35 – 0,18]	0,54
Ipergay	0,43 [0,20 – 0,65]	0,0002	0,42 [0,19 – 0,64]	0,0003
Âge, années	-0,006 [-0,016 – 0,005]	0,33	-0,003 [-0,014 – 0,007]	0,57
Alcool	0,14 [-0,05 – 0,34]	0,15	0,05 [-0,17 – 0,27]	0,63
Tabac	0,06 [-0,26 – 0,14]	0,57	-0,16 [-0,37 – 0,06]	0,15
FEMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-0,05 [-0,12 – 0,02]	0,19	-0,07 [-0,15 – 0,01]	0,10
Âge, années	0,002 [-0,001 – 0,005]	0,20	0,002 [-0,001 – 0,005]	0,20
Alcool	-0,02 [-0,10 – 0,06]	0,63	-0,04 [-0,13 – 0,05]	0,34
Tabac	-0,02 [-0,09 – 0,06]	0,70	-0,01 [-0,10 – 0,08]	0,84

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Coeff. [IC 95 %]	P	Coeff. [IC 95 %]	P

I. Acide hyaluronique, ng/mL

HOMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	6,6 [-4,0 – 17,1]	0,22	5,3 [-7,1 – 17,7]	0,40
Ipergay	-1,8 [-12,5 – 8,9]	0,74	-0,4 [-11,1 – 10,4]	0,95
Âge, années	0,73 [0,24 – 1,20]	0,003	0,70 [0,21 – 1,20]	0,005
Alcool	-5,1 [-14,0 – 3,7]	0,26	-2,0 [-12,3 – 8,4]	0,71
Tabac	-2,3 [-11,6 – 6,9]	0,62	2,0 [-7,9 – 11,9]	0,69
FEMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	-2,5 [-11,3 – 6,2]	0,57	-2,4 [-11,8 – 6,9]	0,61
Âge, années	0,36 [0,03 – 0,68]	0,03	0,36 [0,01 – 0,71]	0,04
Alcool	1,8 [-7,4 – 11,1]	0,69	0,1 [-10,4 – 10,7]	0,98
Tabac	-1,2 [-10,6 – 8,2]	0,80	0,3 [-10,8 – 11,4]	0,96

J. CXCL10 \geq 37 pg/mL En raison du pourcentage élevé d'individus (71 à 87 %) ayant un niveau inférieur au seuil de détection, nous avons comparé les pourcentages de mesures détectables entre les groupes : \geq 37 vs $<$ 37 pg/mL (réf.)

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [IC 95 %]	P	OR [IC 95 %]	P
HOMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	0,5 [0,2 – 0,9]	0,03	0,5 [0,2 – 1,1]	0,07
Ipergay	0,3 [0,1 – 0,6]	0,001	0,3 [0,1 – 0,6]	0,001
Âge, années	0,98 [0,95 – 1,01]	0,26	0,98 [0,95 – 1,01]	0,23
Alcool	1,1 [0,6 – 2,0]	0,66	1,0 [0,5 – 2,0]	0,98
Tabac	1,1 [0,6 – 2,0]	0,68	0,9 [0,5 – 1,7]	0,82
FEMMES				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Cohvac	0,7 [0,2 – 2,2]	0,58	1,2 [0,3 – 4,7]	0,76
Âge, années	0,99 [0,94 – 1,03]	0,56	1,0 [0,96 – 1,05]	0,90
Alcool	1,5 [0,5 – 4,4]	0,51	0,7 [0,2 – 2,6]	0,56
Tabac	4 [1 – 15]	0,01	6 [1 – 27]	0,01

Estimations obtenues au moyen de modèles de régression linéaire (logistique pour CXCL10) univariés et multivariés.

Abréviations : Coeff., coefficient ; OR, odds ratio ; Réf. référence

- **Analyse de données multidimensionnelles**

En raison du pourcentage élevé de participants (71 à 87 %) ayant un niveau de CXCL10 inférieur au seuil de détection, ce marqueur a été retiré des analyses présentées ci-après. Ces dernières ont porté sur les participants ayant des données complètes pour l'ensemble des neuf autres marqueurs inflammatoires, soit 133 sujets sur les 150 du groupe « Primo », 138 sur les 141 du groupe « Cohvac » et 93 sur 102 du groupe « Ipergay ».

Dans un premier temps, nous avons réalisé une ACP afin de visualiser les corrélations entre les différents marqueurs inflammatoires. Le graphe des variables est présenté en [Figure 10A](#). Les deux premiers axes expliquaient 41,6 % de la variance totale. Les marqueurs contribuant à former le premier axe factoriel (Dim1) étaient des marqueurs non spécifiques de l'inflammation (sTNFRII, CRP-us, TNF- α) ainsi que le CD163s. Le deuxième axe (Dim2) était construit sur une opposition entre l'IL-17 et l'I-FABP, deux marqueurs de la composante mucoale de l'inflammation. Le CD14s, marqueur associé à la fois à l'activation monocytaire/macrophagique et à la translocation microbienne, contribuait aux deux axes. Il est à noter que les quatre marqueurs discriminant le mieux les participants « Primo » des contrôles « Cohvac » et « Ipergay » lors de l'analyse marqueur par marqueur, *i.e.* CD14s, CD163s, I-FABP et sTNFRII, d'une part contribuaient fortement à la formation des axes 1 et 2 et, d'autre part, se projetaient en différents points du plan factoriel, ce qui reflétait la non-redondance de l'information apportée par chacun d'eux.

Aide à l'interprétation du graphe des variables d'une ACP normée[†] :

- Plus une variable est proche du cercle mieux elle est représentée et plus elle contribue à définir l'axe dont elle est le plus proche. Les variables proches de l'origine sont mal représentées et contribuent peu aux axes.
- La proximité entre deux variables bien représentées reflète leur corrélation :
 - Deux variables proches sont corrélées positivement.
 - Deux variables opposées le long d'un axe sont corrélées négativement.
 - Un angle de 90 degrés entre deux points-variables indique l'absence de corrélation linéaire entre ces deux variables.

[†] effectuée après avoir préalablement réduit et centrée les variables

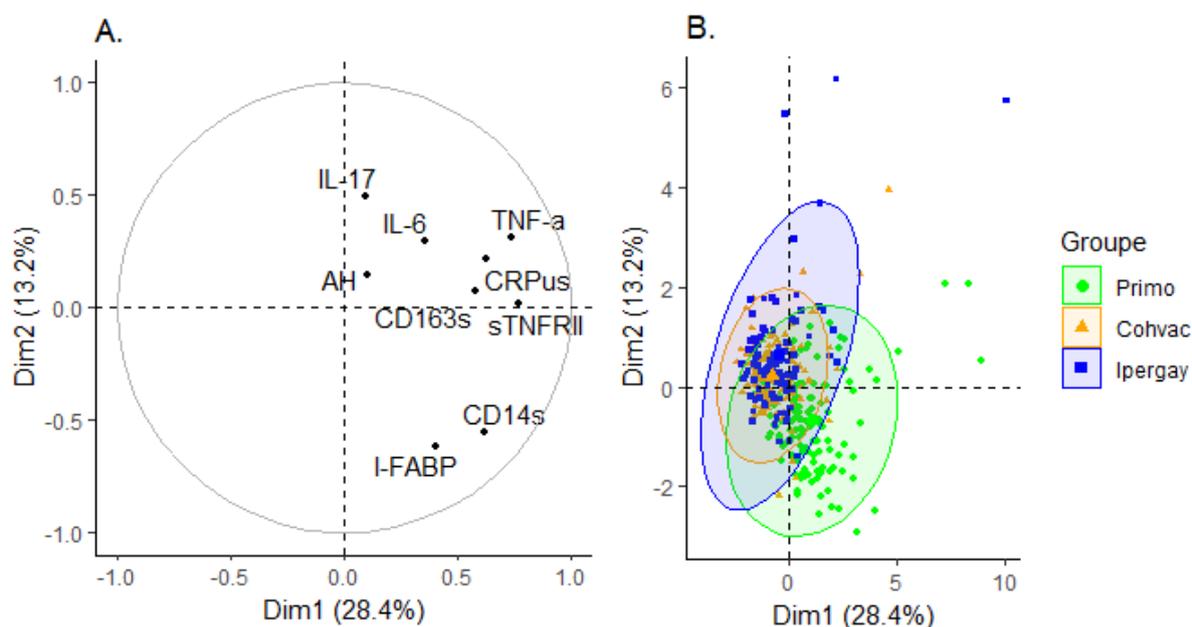


Figure 10. Analyse en composantes principales

A. Graphe des variables. Les marqueurs contribuant à former l'axe 1 étaient sTNFRII, CRP-us, TNF- α ainsi que le CD163s. L'axe 2 était construit sur l'opposition IL-17 et I-FABP, deux marqueurs associés à l'atteinte intestinale. Le CD14s contribuait aux deux axes.

B. Graphe des individus. Les ellipses des groupes « Cohvac » et « Ipergay » se superposaient entièrement dans le plan constitué par les composantes 1 et 2. L'ellipse du groupe « Primo » se superposait partiellement aux groupes « Ipergay » et « Cohvac ».

Le graphe des individus est présenté en [Figure 10B](#). Sur ce graphe, les ellipses de concentration ont été tracées de manière à visualiser le secteur où se projetaient la majorité des individus appartenant à chaque groupe « Primo », « Cohvac » et « Ipergay », sachant que dans un espace à deux dimensions, une ellipse de concentration recouvre 86 % des individus composant la sous-population représentée (Greenacre et Blasius, 2006). L'ellipse du groupe « Primo » se superposait partiellement aux ellipses des groupes « Ipergay » et « Cohvac » dans le plan constitué par les composantes 1 et 2. Une classification ascendante hiérarchique à partir des coordonnées factorielles des deux premiers axes de l'ACP permettait de préciser que ce chevauchement correspondait à une répartition un tiers – deux tiers des participants du groupe « Primo ». Un peu plus d'un tiers (36 %, n = 47) des participants « Primo » se projetaient dans la zone de chevauchement des trois ellipses et avaient des niveaux inflammatoires similaires à ceux de la majorité des participants « Cohvac » et « Ipergay ». Les deux-tiers restants (64 %, n = 86) étaient les individus se projetant majoritairement dans le cadran inférieur droit du graphe, hors de la zone de chevauchement des ellipses, cadran correspondant aux marqueurs suivants sur le graphe des variables : sTNFRII, CRP-us, TNF- α , CD163s, CD14s et I-FABP.

Nous avons ensuite réalisé une seconde classification cette fois-ci à partir des données brutes, et non à partir des coordonnées factorielles issues de l'ACP, afin de prendre en compte l'ensemble de l'information apportée par les neuf marqueurs inflammatoires. On mettait alors en évidence deux clusters. Le cluster 1 regroupait 15 des participants « Primo » avec la plupart des participants « Cohvac » (n = 102) et « Ipergay » (n = 58). La majorité des participants « Primo » (86 %, n = 118) constituaient le second cluster, avec environ un tiers des participants des groupes « Cohvac » (n = 36) et « Ipergay » (n = 35). Les 15 participants « Primo » faisant partie du cluster 1 avaient sous traitement des niveaux significativement plus faibles de sTNFRII, CD163s, CD14s et I-FABP, comparés aux 118 participants « Primo » du cluster 2, mais des nombres de CD4, ratios CD4/CD8 et des niveaux d'ARN VIH ultrasensible similaires ([Tableau 9A](#)). Ces différences demeuraient significatives après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabac, l'alcool et l'IMC.

De plus, les niveaux de certains marqueurs inflammatoires avaient été mesurés en primo-infection pour 88 participants « Primo » ayant été inclus précédemment dans l'étude ACTIPRIM. Parmi ce sous-ensemble, les participants du cluster 1 (n = 7 sur 15) avaient au diagnostic de primo-infection un nombre de CD4 (772 cellules/mm³ en médiane) et un ratio CD4/CD8 (1 en médiane) particulièrement élevés, ainsi qu'une charge virale particulièrement faible (3 log₁₀ copies/mL), comparés à leurs homologues du cluster 2 (n = 81 sur 118), mais

aussi comparés aux niveaux usuellement observés en primo-infection ([Tableau 9B](#)). Ils semblaient également avoir des niveaux plus faibles pour plusieurs marqueurs inflammatoires en primo-infection, même si les différences n'étaient pas toutes significatives, probablement en raison d'un manque de puissance statistique ([Figure 11](#)). Compte tenu des caractéristiques très favorables des participants du cluster 1 en primo-infection, nous avons regardé dans chaque cluster le nombre de participants porteurs d'au moins un allèle HLA protecteur vis-à-vis de la progression de l'infection à VIH (HLA-A*25, HLA-A*32, HLA-A*74, HLA-B*14, HLA-B*27, HLA-B*51, HLA-B*52) ; information précédemment mesurée pour les besoins d'études antérieures de la cohorte PRIMO (Goulder et Walker, 2012). Le pourcentage de participants porteurs d'un allèle favorable était légèrement plus élevé chez les participants du cluster 1, comparés aux autres : 28,6 % (n = 2 sur 7) vs 21 % (n = 17 sur 81), et inversement pour le pourcentage de participants porteurs d'au moins un allèle défavorable : 28.6 % (n = 2 sur 7) vs 37 % (n = 30 sur 81). Ces différences n'étaient toutefois pas statistiquement significatives ($P = 0,20$).

Tableau 9. Comparaison des participants « Primo » cluster 1 et 2

Caractéristiques	Cluster 1, n = 15	Cluster 2, n = 118	P
Sexe, hommes	73,3 (11)	72,0 (85)	1
Âge, années	46,4 (41,8 – 53,8)	48,2 (42,9 – 53,7)	0,67
A. Au point de mesure sous traitement			
Tabac^a	46,7 (7)	49,2 (58)	0,87
Alcool^a	73,3 (11)	70,3 (83)	1
IMC, kg/m²	25,2 (23,0 – 28,5)	23,8 (21,4 – 25,5)	0,17
Durée de traitement, mois	66,9 (59,9 – 71,8)	75,8 (60,3 – 94,9)	0,17
Traitement en primo-infection^b	13,3 (2)	47,5 (56)	0,01
Nombre de CD4, cellules/mm³	776 (637 – 844)	712 (590 – 872)	0,50
Ratio CD4/CD8	1,3 (1,0 – 1,5)	1,2 (0,9 – 1,7)	0,75
ARN VIH ultrasensible			
DéTECTABLE, % (n)	60,0 (9)	61,9 (73)	0,89
Seuil de détection, copies/mL	2 (2 – 4)	3 (2 – 3)	0,89
Niveau si détectable, copies/mL	46 (14 – 32)	11 (4 – 32)	0,20
ADN VIH total, log₁₀ copies/10⁶ PBMCs	2,8 (2,6 – 3,1)	2,5 (2,1 – 2,8)	0,02
CRPus, mg/mL	1,47 (0,78 – 2,47)	1,59 (0,83 – 3,35)	0,53
IL-6, pg/mL	1,25 (0,88 – 1,86)	1,23 (0,78 – 1,94)	0,91
IL-17, pg/mL	0,07 (0,05 – 0,16)	0,09 (0,06 – 0,17)	0,78
TNF-α, pg/mL	2,79 (2,29 – 3,4)	3,15 (2,62 – 3,98)	0,08
CXCL10 < 37 pg/mL	86,7 (13)	68,6 (81)	0,23
sTNFRII, pg/mL	2595 (2115 – 3532)	3455 (2764 – 4232)	0,02
Acide hyaluronique, ng/mL	16,3 (10,6 – 27,3)	13,4 (8,5 – 21,4)	0,21
CD163s, ng/mL	404 (293 – 485)	476 (379 – 643)	0,02
CD14s, ng/mL	1554 (1401 – 1770)	2205 (1937 – 2616)	< 0,0001
I-FABP, pg/mL	1547 (1154 – 2212)	2587 (1999 – 2961)	< 0,0001
B. Au diagnostic de primo-infection VIH-1			
	n = 7	n = 81	
Durée d'infection estimée, jours	55 (52 – 108)	50 (37 – 70)	0,07
Nombre de CD4, cellules/mm³	772 (562 – 953)	495 (358 – 595)	0,02
ARN VIH plasmatique, log₁₀ copies/mL	3,6 (3,4 – 5,4)	5,1 (4,6 – 5,7)	0,15
Ratio CD4/CD8	1,00 (0,90 – 1,30)	0,40 (0,30 – 0,60)	0,0001
ADN VIH total, log₁₀ copies/10⁶ PBMCs	3,00 (2,64 – 3,20)	3,44 (3,08 – 3,79)	0,04
Sérologie CMV positive	86,7 (13)	78,0 (92)	0,69

Les données sont présentées en médiane (écart interquartile) ou pourcentage (effectif), sauf mention contraire.

^a consommation dans l'année précédente

^b dans le mois suivant l'inclusion

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle ; nr, non renseigné ; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells

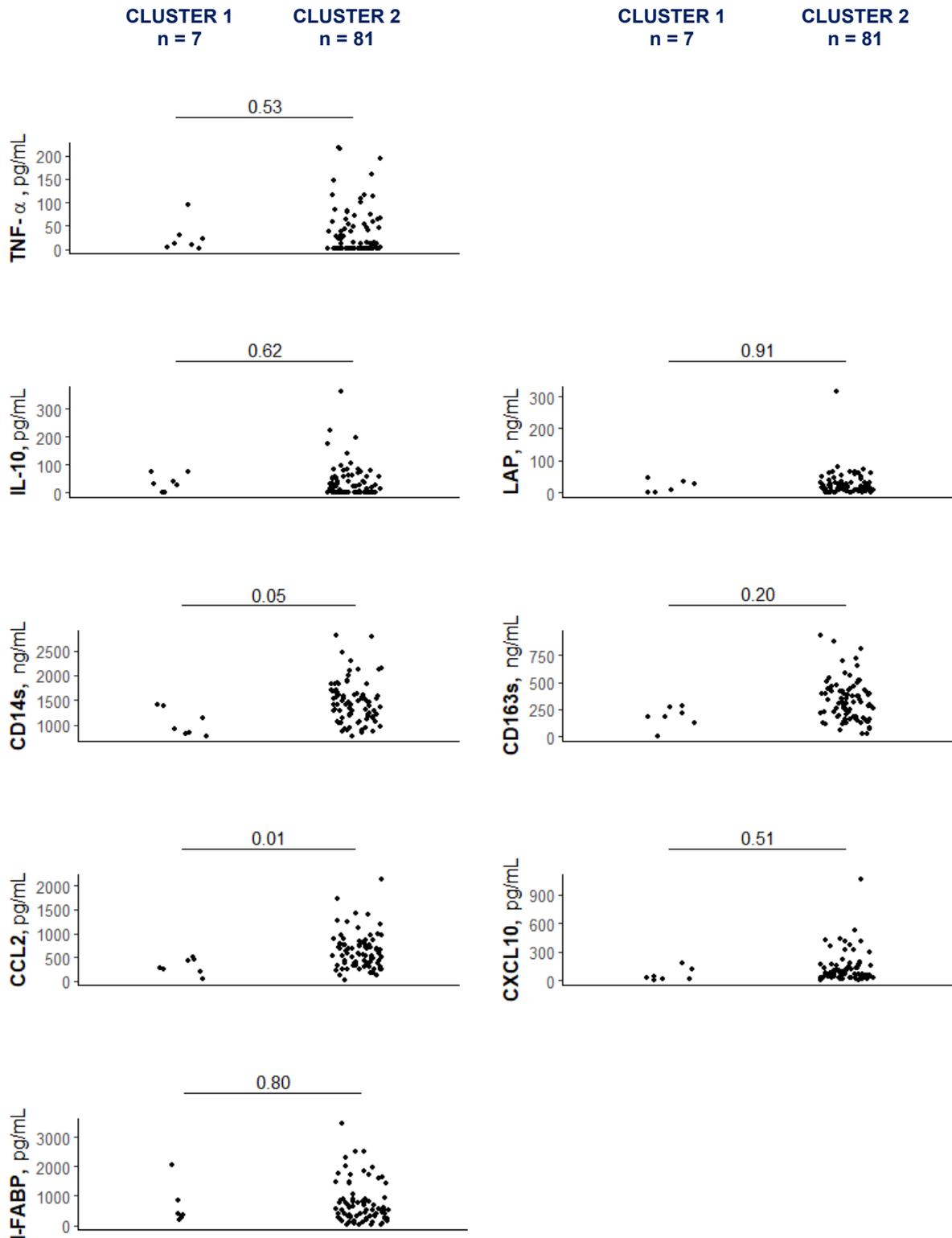


Figure 11. Niveaux inflammatoires mesurés en primo-infection chez les participants « Primo » ayant précédemment été inclus dans l'étude ACTIPRIM

Comparaisons ajustées sur l'âge, le sexe et le délai depuis la date de contamination estimée. Les niveaux d'IL-6 et d'IL-1 α étant indétectables pour plus de 50 % des participants, ces deux marqueurs n'ont pas été représentés.

4.3. Facteurs associés aux niveaux inflammatoires

• Facteurs associés aux niveaux inflammatoires – participants VIH « Primo »

Nous avons recherché les facteurs associés au niveau de chaque marqueur inflammatoire au moyen de modèles de régression multiples. Ont été testées de façon systématique les associations avec les paramètres suivants : durée de traitement, délai d'initiation de traitement, nombre de CD4, ratio CD4/CD8, ARN VIH ultrasensible détectable, niveau d'ADN VIH total, âge, tabac, alcool et IMC. Les variables associées en analyse univariée au niveau du marqueur inflammatoire étudié au seuil de $P = 0,20$ ont été incluses dans un modèle multivarié.

Aucun marqueur inflammatoire n'était associé à la durée de traitement ou au délai d'initiation du traitement. Des niveaux élevés de sTNFRII étaient associés à un faible ratio CD4/CD8 ($P = 0,03$). De plus les participants ayant un nombre de CD4 > 500 cellules/mm³ tendaient à avoir des niveaux plus faibles de CXCL10 ($P = 0,06$).

On observait plusieurs associations entre marqueurs inflammatoires et des facteurs non liés au VIH chez les participants « Primo ».

- Les **fumeurs** avaient des niveaux plus faibles de CD163s ($P = 0,02$).
- La consommation d'**alcool** tendait à être associée à des niveaux plus faibles de sTNFRII ($P = 0,05$).
- Les participants en **surpoids** (IMC > 25) avaient ou avaient tendance à avoir à des niveaux plus faibles de CD14s ($P = 0,08$) et d'I-FABP ($P = 0,02$), comparés aux participants ayant un IMC < 25 . L'obésité (IMC > 30) était associée à des niveaux plus élevés d'IL-6 ($P = 0,0001$).
- Les **femmes** avaient tendance à avoir des niveaux de CD14s supérieurs aux hommes (+ 200 ng/mL en moyenne, $P = 0,07$).

- **Facteurs associés aux niveaux inflammatoires – participants non VIH « Cohvac » et « Ipergay »**

La plupart des associations entre marqueurs inflammatoires et facteurs non liés au VIH observées chez les participants « Primo » étaient retrouvées chez les participants « Cohvac » et/ou « Ipergay ». Dans des modèles ajustés sur l'âge, le sexe, l'alcool, le tabac, ainsi que sur l'IMC lorsqu'on restreignait l'analyse aux participants « Ipergay », on observait les associations suivantes :

- Le **tabagisme** était associé à des niveaux plus faibles de CD163s ($P = 0,04$) mais aussi de CXCL10 ($P = 0,001$) chez les participants « Cohvac », et d'IL-6 ($P = 0,03$) chez les participants « Ipergay », associations qui n'étaient pas observées chez les participants « Primo ».
- La consommation d'**alcool** tendait à être associée à des niveaux plus faibles de sTNFRII chez les participants « Cohvac » ($P = 0,09$).
- Les participants « Ipergay » **obèses** (IMC > 30) avaient tendance à avoir des niveaux de CD14s inférieurs aux participants ayant un IMC normal, c'est-à-dire entre 18,5 et 25 ($P = 0,06$). On n'observait en revanche aucune association significative ni même tendance entre l'IMC et l'IL-6 ou l'I-FABP.
- Parmi les participants « Cohvac », les **femmes** avaient des niveaux de CD14s légèrement supérieurs à ceux des hommes, mais cette différence était plus petite que celle observée entre les hommes et les femmes « Primo » et non significative (+ 57 ng/mL en moyenne, $P = 0,38$). Les femmes « Cohvac » avaient ou tendaient à avoir également des niveaux de TNF- α et de CRP-us inférieurs à ceux de leurs homologues masculins (respectivement $P = 0,01$ et $P = 0,06$).

- **Comparaison Cohvac - Ipergay**

Nous avons ensuite comparé les profils inflammatoires des hommes « Ipergay » et « Cohvac ». Visuellement, les deux groupes semblaient avoir des niveaux très similaires de CD14s, CD163s, CXCL10, et d'acide hyaluronique ([Figure 9](#)). Comparés aux hommes « Cohvac », les hommes « Ipergay » paraissaient avoir des niveaux plus élevés de CRP-us, IL-6, TNF- α et I-FABP et se distinguaient par des niveaux d'IL-17 particulièrement élevés.

La comparaison marqueur par marqueur des deux groupes contrôles mettait en évidence des niveaux significativement plus élevés de TNF- α , IL-17 et I-FABP, mais plus faibles de sTNFRII chez les hommes « Ipergay », comparés aux hommes « Cohvac ». Après ajustement sur l'âge et la consommation de tabac et d'alcool, les différences sur I-FABP et sTNFRII n'étaient plus significatives, mais celles sur le TNF- α et l'IL-17 demeuraient ([Tableau 10](#)).

Par ailleurs, sur la projection des individus dans le plan constitué par les composantes 1 et 2 de l'ACP, l'ellipse du groupe « Ipergay » recouvrait entièrement celle du groupe « Cohvac » ([Figure 10B](#)). On observait toutefois une plus grande dispersion des individus « Ipergay » autour de l'axe 2, du fait de certains participants « Ipergay » se projetant dans le cadran supérieur droit du graphe qui avaient des niveaux particulièrement élevés d'IL-17.

Enfin, suite à la classification ascendante hiérarchique, respectivement 62 % et 74 %, des participants des groupes « Ipergay » et « Cohvac » étaient réunis dans un seul et même cluster, le cluster 1. On notait toutefois que 38 % des individus « Ipergay » faisaient partie du cluster 2, avec la grande majorité des participants « Primo ». Comparés à leurs homologues du cluster 2, les individus « Cohvac » et « Ipergay » constituant le cluster 1 avaient des niveaux significativement plus faibles pour les neuf marqueurs inflammatoires ayant contribué à la classification, soit CRP-us, IL-6, TNF- α , sTNFRII, IL-17, CD163s, CD14s, I-FABP et acide hyaluronique. Ils tendaient à être plus jeunes (47 ans en médiane (IQR, 42 – 54), *versus* 49 ans (IQR, 44 – 54), $P = 0,13$). On n'observait en revanche aucune différence de répartition des individus « Cohvac » et « Ipergay » entre les deux clusters selon le sexe, le statut tabagique, la consommation d'alcool, ou l'IMC.

Tableau 10. Comparaison des hommes « Cohvac » et « Ipegay »

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Coeff. [IC 95 %]	P	Coeff. [IC 95 %]	P
A. TNF-α, pg/mL				
Cohvac	Réf.	–	Réf.	–
Ipegay	0,8 [0,4 – 1,2]	< 0,0001	0,7 [0,2 – 1,2]	0,005
Âge, années	0,01 [-0,02 – 0,03]	0,56	0,02 [-0,01 – 0,04]	0,14
Alcool	0,6 [0,2 – 1,0]	0,01	0,3 [-0,2 – 0,7]	0,30
Tabac	0,4 [-0,1 – 0,9]	0,12	0,1 [-0,4 – 0,6]	0,79

B. sTNFRII, pg/mL

Cohvac	Réf.	–	Réf.	–
Ipegay	-345 [-630 – -59]	0,02	-286 [-640 – 68]	0,11
Âge, années	13 [-3 – 29]	0,12	10 [-7 – 26]	0,26
Alcool	-225 [-515 – 64]	0,13	-67 [-406 – 272]	0,70
Tabac	-116 [-445 – 213]	0,49	44 [-308 – 396]	0,80

C. IL-17, pg/mL

Cohvac	Réf.	–	Réf.	–
Ipegay	0,5 [0,2 – 0,8]	0,001	0,5 [0,2 – 0,8]	0,001
Âge, années	-0,006 [-0,023 – 0,010]	0,43	-0,001 [-0,018 – 0,015]	0,87
Alcool	0,30 [0,02 – 0,58]	0,04	0,09 [-0,23 – 0,42]	0,57
Tabac	0,04 [-0,28 – 0,37]	0,80	-0,19 [-0,53 – 0,15]	0,28

D. I-FABP, pg/mL

Cohvac	Réf.	–	Réf.	–
Ipegay	251 [69 – 432]	0,007	154 [-67 – 375]	0,17
Âge, années	1 [-9 – 12]	0,80	5 [-5 – 16]	0,34
Alcool	230 [48 – 413]	0,01	126 [-86 – 339]	0,24
Tabac	221 [12 – 430]	0,04	136 [-86 – 359]	0,23

Estimations obtenues au moyen de modèles de régression linéaire univariés et multivariés.

Abbréviations : Coeff., coefficient ; Réf. Référence

5. DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était de caractériser le profil inflammatoire sous traitement ARV prolongé de participants pris en charge en primo-infection VIH-1. Notre hypothèse suite à l'étude ACTIPRIM était que les facteurs non liés au VIH seraient des déterminants majeurs de l'inflammation chronique sous traitement, plus que les marqueurs de sévérité de l'infection VIH ou de persistance du virus (nombre de CD4, ARN VIH ultrasensible, ADN VIH total sous traitement). Nous avons alors choisi de comparer le profil inflammatoire de participants à la cohorte PRIMO en succès virologique prolongé sous ARV à celui de deux groupes contrôles non infectés par le VIH : d'une part des participants de la cohorte ANRS COHVAC, à faible risque d'infection par le VIH et, d'autre part, des participants à l'essai ANRS IPERGAY, à fort risque d'infection par le VIH et ayant une prévalence élevée de cofacteurs d'inflammation (tabac, alcool et IST notamment).

Nous avons comparé les participants « Primo », « Cohvac » et « Ipergay » sur les niveaux plasmatiques de dix marqueurs inflammatoires au moyen de deux approches : 1) en comparant les trois groupes marqueur par marqueur, au moyen de régressions multiples ajustées sur les cofacteurs d'inflammation non liés au VIH ; 2) en cherchant à mettre en évidence des proximités entre les participants au moyen de méthode d'analyse de données multidimensionnelles.

5.1. Caractérisation de l'inflammation chronique sous traitement ARV

Sur les dix marqueurs inflammatoires mesurés, quatre distinguaient les participants « Primo » à la fois des participants « Cohvac » et des participants « Ipergay », tant chez les hommes que chez les femmes, et y compris après ajustement sur l'âge, le tabac, l'alcool et l'IMC. Comparés à leurs homologues « Cohvac » et « Ipergay, les hommes et femmes « Primo » avaient en effet des niveaux plus élevés de sTNFRII, marqueur inflammatoire non spécifique, de CD163s, marqueur d'activation monocytaire et macrophagique, de CD14s, également marqueur d'activation monocytaire et macrophagique aussi associé à la translocation microbienne, et d'I-FABP. L'interprétation d'un niveau élevé d'I-FABP – renouvellement des cellules endothéliales ou installation progressive d'une inflammation ayant pour origine la muqueuse intestinale – a été discutée au chapitre IV portant sur l'étude ACTIPRIM, qui mettait en évidence une augmentation des niveaux d'I-FABP sous traitement. Ces quatre marqueurs, sTNFRII, CD14s, CD163s et I-FABP, définissaient également les deux premières composantes principales de l'ACP. Ils se projetaient de plus en des points différents du plan factoriel, signe de la non-redondance de l'information apportée par chacun d'eux.

Les autres marqueurs mesurés dans cette étude ne montraient pas de différence systématique entre les participants « Primo » et les deux groupes contrôles. En particulier, la CRP-us et le TNF- α , deux marqueurs proinflammatoires non spécifiques, ne permettaient pas de différencier les hommes « Primo » du groupe « Ipergay », et l'IL-6 et le CXCL10 avaient un profil différent selon le sexe : les niveaux d'IL-6 étaient significativement plus élevés chez les femmes « Primo » comparées aux femmes « Cohvac », tandis qu'aucune différence n'était observée selon le statut VIH chez les hommes ; inversement les niveaux de CXCL10 étaient significativement plus élevés chez les hommes « Primo » comparés aux hommes « Cohvac » et « Ipergay », tandis qu'aucune différence n'était observée selon le statut VIH chez les femmes.

Nos résultats sont à rapprocher de ceux des cohortes MACS et COBRA montrant la persistance d'une activation monocytaire/macrophagique chez des PVVIH en succès virologique prolongé sous ARV (ARN VIH < 50 copies/mL depuis respectivement 8 et 4 ans en médiane), comparées à des témoins non infectés par le VIH ayant des caractéristiques sociodémographiques et un mode de vie similaires. Dans l'étude COBRA, les PVVIH présentaient des niveaux plus élevés d'I-FABP et de CD163s ainsi que d'autres marqueurs d'activation monocytaire non mesurés dans notre étude (néoptérine et kynurenine). Les auteurs ne rapportaient en revanche pas de différence sur les niveaux de CXCL10 et de CD14s entre participants infectés et non infectés par le VIH (Booiman *et al.*, 2017). Dans la cohorte MACS, Wada *et al.* décrivaient des niveaux anormalement élevés de CXCL-10, CRP, CD14s, TNF- α et sTNFR2 chez les PVVIH traitées comparées aux témoins non infectés (Wada *et al.*, 2015). Tandis que les participants des études MACS et COBRA étaient inclus à un stade plutôt avancé voire bien avancé de l'infection VIH (nadir médian de CD4 : 330 et 180 cellules/mm³), nos résultats montrent qu'un traitement ARV, même initié à un niveau faible d'immunodéficience et en primo-infection, ne permet pas la normalisation notamment de l'activation monocytaire et macrophagique chez les PVVIH en succès virologique prolongé après des années de traitement, 6 ans en médiane.

5.2. Identification d'un nombre restreint de participants PRIMO avec de faibles niveaux inflammatoires sous traitement

On identifiait un petit groupe de 15 participants « Primo » qui avaient des niveaux inflammatoires sous traitement similaires à ceux de la majorité des contrôles non infectés par le VIH et inférieurs à ceux des autres participants « Primo ». Ce profil moins inflammatoire ne s'expliquait pas par une meilleure reconstitution immunitaire ni par un niveau plus faible de

réplication virale résiduelle, ou par une moindre fréquence de cofacteurs d'inflammation non liés au VIH (tabac, alcool, surpoids). En revanche, ces 15 participants avaient des caractéristiques immunovirologiques (nombre de CD4, ratio CD4/CD8, ARN VIH et ADN VIH total) d'emblée très favorables en primo-infection. Comparés aux autres participants « Primo », ils semblaient avoir des niveaux inflammatoires plus faibles pour plusieurs marqueurs mesurés en primo-infection. Cette observation suggère qu'une inflammation persistante sous traitement serait liée à un terrain inflammatoire individuel d'emblée plus important en primo-infection, voire même déjà présent avant l'acquisition du VIH. Dans ce sens, Gandhi *et al.* ont précédemment décrit, dans le contexte de l'infection chronique par le VIH, que des niveaux inflammatoires élevés à l'initiation du traitement restaient corrélés avec des niveaux élevés pour ces mêmes marqueurs sous traitement, et ce, après des années de contrôle virologique sous ARV, alors même que les niveaux inflammatoires sous traitement n'étaient pas associés aux marqueurs de la persistance virale (ADN VIH total, ARN VIH intracellulaire) (Gandhi *et al.*, 2017). Compte tenu également de la valeur pronostique des niveaux prétraitement de plusieurs marqueurs inflammatoires sur la morbidité et la mortalité (Kalayjian *et al.*, 2010 ; Boulware *et al.*, 2011 ; Tenorio *et al.*, 2014 ; Hunt *et al.*, 2014 ; McComsey *et al.*, 2014 ; Grund *et al.*, 2016), ces résultats soulèvent la nécessité d'explorer les facteurs liés au virus ainsi que propres à l'hôte, notamment les facteurs génétiques, déterminant les niveaux d'activation et d'inflammation avant le traitement ; données qui contribueraient à l'élaboration de stratégies thérapeutiques visant à réduire l'activation immunitaire et l'inflammation persistantes chez les PVVIH sous traitement.

5.3. Comparaison Cohvac - Ipergay

L'objectif secondaire de notre étude était de comparer nos deux groupes contrôles « Cohvac » et « Ipergay ». Notre hypothèse était que chacun de ces groupes définirait un profil inflammatoire de référence spécifique, liés à des comportements de santé différents. Les participants « Cohvac » déclaraient notamment beaucoup moins de consommation de tabac et d'alcool que les participants « Ipergay ».

Nous avons retrouvé plusieurs associations précédemment décrites dans la littérature entre marqueurs inflammatoires et caractéristiques individuelles non liées au VIH, dont certaines bien que contrintuitives avaient précédemment été décrites chez des PVVIH et/ou hors contexte de l'infection par le VIH. Notamment, le tabagisme était associé à des niveaux plus élevés de CRP-us, mais à des niveaux plus faibles de CD163s, que ce soit chez les participants « Primo » ou chez les contrôles « Ipergay » et « Cohvac » (Willemsen *et al.*, 2009 ; Kooij *et*

al., 2016). On observait également une diminution des niveaux de CD14s et une augmentation des niveaux d'IL-6 chez les PVVIH obèses (Conley *et al.*, 2015 ; Taylor *et al.*, 2017). Enfin, l'association inverse entre consommation d'alcool et niveaux de sTNFRII avait précédemment été décrite dans une étude chez des femmes atteintes d'arthrite rhumatoïde préclinique (Lu *et al.*, 2015).

Il est intéressant de noter que nos deux groupes non infectés par le VIH, « Cohvac » et « Ipergay », avaient des profils inflammatoires peu différents. Sur le graphe des individus de l'ACP, l'ellipse des participants « Cohvac » était entièrement recouverte par celle des participants « Ipergay ». Suite à la classification hiérarchique ascendante, respectivement près des deux tiers et trois quarts des participants « Ipergay » et « Cohvac » étaient réunis dans un seul et même cluster. Un tiers toutefois des individus « Ipergay » étaient réunis avec l'immense majorité des participants VIH « Primo ». Lors de la comparaison des groupes marqueur par marqueur, seuls les niveaux de TNF- α et d'IL-17 distinguaient les hommes « Cohvac » des hommes « Ipergay », ces derniers ayant des niveaux plus élevés pour ces deux marqueurs, sans que ces différences soient liées à une plus grande consommation de tabac ou d'alcool. L'IL-17 module directement la stabilité des jonctions serrées, déterminant ainsi l'intégrité des muqueuses (Lee *et al.*, 2015). Alors qu'une faible concentration d'IL-17 peut refléter un dysfonctionnement des muqueuses, une concentration élevée peut signer des réponses aiguës à diverses infections épithéliales. Les niveaux d'IL-17 plus élevés des hommes « Ipergay » comparés aux hommes « Cohvac » mais aussi comparés aux hommes « Primo », pourraient donc refléter une incidence plus forte d'infections des muqueuses chez les participants « Ipergay ». En particulier, les participants à l'essai IPERGAY présentaient un risque élevé d'exposition à des agents infectieux multiples, exposition qui constitue une source d'activation immunitaire, même en l'absence d'IST symptomatique.

5.4. Limites et perspectives

L'originalité de l'étude BASIHC réside dans le choix de deux groupes contrôles présentant des caractéristiques liées au mode de vie et des comportements de santé *a priori* bien distincts. Notre étude présentait toutefois quelques limites.

Il est possible que les différences de niveaux inflammatoires mises en évidence entre les trois groupes soient dues à des facteurs non liés au VIH, autres que le tabagisme, la consommation d'alcool et l'IMC, qui n'ont pu être pris en compte, car non recueillis ou mesurés dans les trois cohortes/essai impliqués dans cette étude : notamment l'usage de drogues récréatives, des marqueurs du métabolisme glucidique et lipidique ou la réplication CMV.

Certains de ces facteurs pourront toutefois être mesurés pour des analyses ultérieures. L'effet du type de thérapie antirétrovirale reçue pourra également être étudié. Les combinaisons thérapeutiques comprenant un inhibiteur d'intégrase conduiraient en effet à des niveaux moindres d'inflammation et d'activation immunitaire, par rapport à celles avec un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, tant chez les patients naïfs d'antirétroviraux que chez ceux changeant de traitement (Gutierrez *et al.*, 2019).

Par ailleurs, les différences dans le recueil des données entre les cohortes PRIMO et COHVAC et l'essai IPERGAY ont nécessité une homogénéisation des données, qui a résulté en une perte d'information. L'ajustement sur le tabagisme et la consommation d'alcool n'a été possible qu'au moyen de variables binaires (consommateur oui/non), sans précision de fréquence, de quantité ou d'ancienneté de consommation. Cette dichotomisation a pour conséquence une perte de puissance statistique pour mettre en évidence des associations avec des marqueurs inflammatoires.

D'autre part, pour limiter la confusion résiduelle par des facteurs qui n'auraient pu être pris en compte faute d'effectifs suffisants, nous avons limité notre population d'étude à des individus d'origine caucasienne, non infectés par le VHC et/ou le VHB. Nos résultats ne sont, de ce fait, pas généralisables à d'autres populations, dans un contexte différent de l'épidémie VIH.

Enfin, bien que notre sélection de marqueurs couvrait les trois sources principales d'inflammation communément associées à l'infection chronique par le VIH, à savoir la perturbation intestinale, l'activation des monocytes/macrophages et la fibrose, elle ne permettait pas une intégration complète de toutes les sources inflammatoires ; en particulier de la contribution de l'inflammation métabolique.

6. CONCLUSION

Après une médiane de 6 ans de traitement ARV, les participants de la cohorte PRIMO en succès virologique prolongé maintenaient des niveaux élevés d'activation monocytaire et macrophagique ainsi qu'une activité de l'épithélium intestinal accrue, comparés à deux groupes contrôles non infectés par le VIH, bien distincts en matière de comportements de santé, suivis dans les études ANRS COHVAC et IPERGAY et à respectivement faible et fort risque d'acquisition du VIH.

VI. IMPACT À LONG TERME DU TRAITEMENT EN PRIMO-INFECTION : COMPARAISON HOMMES – FEMMES | ÉTUDE FEMMES

Cette étude a fait l'objet d'un article ([Annexe 5](#)) :

Novelli S., Delobel P., Bouchaud O., Avettand-Fenoël V., Fialaire P., Abel S., Souala F., Raffi F., Catalan P., Weiss L., Meyer L., Goujard C., (2020). Enhanced immunovirological response in women compared to men after antiretroviral therapy initiation during acute and early HIV-1 infection: results from a longitudinal study in the French ANRS PRIMO cohort. *J. Int. AIDS Soc.* 23(4), e25485

Avertissement : Ce chapitre reprend l'article ci-dessus avec un peu plus de développements.

1. RÉSUMÉ

Contexte. Dans la majorité des études, les femmes ont des niveaux d'ARN VIH inférieurs et des nombres de CD4 supérieurs à ceux des hommes en primo-infection. L'objectif de cette étude était d'évaluer comment ces différences immunovirologiques évoluent à long terme sous traitement efficace, chez les individus traités dès la primo-infection VIH-1.

Méthodes. Parmi les participants à la cohorte ANRS PRIMO inclus entre juin 1996 et novembre 2017 et pour qui nous disposions d'une mesure de charge virale prétraitement, 143 femmes et 1126 hommes cisgenres avaient initié un traitement ARV dans les 3 mois suivant la date de contamination estimée. Nous avons modélisé et comparé la réponse virologique (au seuil de 50 copies d'ARN VIH/mL), la restauration du nombre de CD4 et du ratio CD4/CD8 ainsi que la décroissance du niveau d'ADN VIH total chez les hommes et les femmes sous traitement continu. Tous les modèles étaient ajustés sur l'âge, l'origine géographique, la charge virale à l'initiation du traitement, la durée d'infection et la période calendaire.

Résultats. À l'initiation du traitement, les femmes avaient des niveaux d'ARN VIH significativement inférieurs à ceux des hommes (5,2 vs 5,6 log₁₀ copies/mL, $P = 0,001$). Elles présentaient des nombres de CD4 supérieurs à ceux des hommes, et cette différence était plus prononcée chez les participants plus âgés : +48 CD4/mm³ en moyenne à 30 ans, +118 à 50 ans. Le ratio CD4/CD8 était également plus élevé chez les femmes que chez les hommes (+0,12 en moyenne, $P = 0,003$). La durée médiane de traitement hommes-femmes confondus était de 62 mois (IQR, 20 – 87). La réponse virologique des femmes était meilleure que celle des hommes : hazard ratio ajusté 1,33 (IC 95 %, 1,09 – 1,69). L'augmentation du nombre de CD4 et du ratio CD4/CD8 suite à la mise sous traitement était plus rapide chez les femmes que chez les hommes les premiers mois de traitement. De ce fait, la différence de nombre CD4 et de ratio CD4/CD8 entre les femmes et les hommes augmentait sous traitement. Après 150 mois de traitement, les femmes avaient en moyenne 99 à 168 CD4/mm³ de plus que les hommes, pour un âge à l'initiation du traitement de 30 à 50 ans, et un ratio CD4/CD8 supérieur de +0,31. On ne mettait pas en évidence de différence hommes-femmes sur le niveau d'ADN VIH. Au dernier point de modélisation, les femmes et les hommes avaient des niveaux d'ADN VIH similaires, soit 1,9 log₁₀ copies/10⁶ PBMCs en moyenne à 70 mois, quel que soit le sexe.

Conclusions. Les femmes présentaient une meilleure réponse virologique et immunologique que les hommes suite à l'initiation du traitement en primo-infection. L'avantage en matière de nombre de CD4 et de ratio CD4/CD8 des femmes par rapport aux hommes augmentait sous traitement ARV à long terme. Ce bénéfice pourrait se traduire en un effet protecteur contre les événements cliniques indésirables et le vieillissement prématuré.

2. INTRODUCTION

Plus de la moitié des personnes vivant avec le VIH dans le monde sont des femmes (UN Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2017). En France, les femmes représentaient 35 % des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH en 2018 (Santé Publique France, 2019). Des différences entre les hommes et les femmes ont été décrites dans l'histoire naturelle de l'infection par le VIH-1. En particulier, les femmes ont des niveaux d'ARN VIH deux à six fois plus faibles que ceux des hommes en l'absence de traitement, en primo-infection ou en infection chronique (Gandhi *et al.*, 2002 ; Touloumi *et al.*, 2004). Les mécanismes biologiques de cette différence ne sont que partiellement élucidés. Des différences entre hommes et femmes dans l'immunité innée ont été établies. Notamment, Meier *et al.* ont montré *in vitro* qu'après stimulation par la voie TLR7, les cellules dendritiques plasmacytoïdes des femmes produisaient plus d'IFN- α , une cytokine centrale de la réponse antivirale, que celles des hommes (Meier *et al.*, 2009). La réponse des cellules dendritiques plasmacytoïdes serait en partie modulée par les hormones sexuelles, œstrogène et progestérone, qui stimulent la production d'IFN- α (Ziegler et Altfeld, 2016 ; Scully, 2018).

Aux différences biologiques entre hommes et femmes s'ajoutent de possibles inégalités de santé liées au genre ainsi qu'à l'origine géographique. Dans les pays à revenu faible et intermédiaire davantage de femmes que d'hommes reçoivent un traitement ARV, conséquence probable du dépistage systématique du VIH pendant la grossesse (Greig et Anderson, 2014). En Europe de l'Ouest, hommes et femmes ont un accès similaire aux soins. Toutefois, les inégalités liées au genre et à l'origine géographique s'entrecroisent. Beaucoup de femmes vivant avec le VIH en Europe de l'Ouest sont des migrantes souvent en situation de vulnérabilité sociale. En France, 81 % des femmes diagnostiquées en 2018 étaient nées à l'étranger, majoritairement en Afrique subsaharienne, contre 43 % des hommes (Santé Publique France, 2019). Ces femmes sont plus susceptibles de rencontrer des difficultés pour accéder au système de soins et rester dans un parcours de soins.

Dans la collaboration de cohortes européennes CASCADE, les femmes étaient moins à risque de décès et d'évènement sida que les hommes, dans un contexte d'inégalités dans l'accès aux soins réduites (Jarrin *et al.*, 2008). L'efficacité des traitements ARV en matière de réponse virologique et de gain de CD4 à court terme est similaire entre hommes et femmes dans la plupart des études (revue de littérature par (Nicastri *et al.*, 2007)). Toutefois, la majorité des études ayant comparé la réponse au traitement ARV selon le sexe l'ont fait dans le contexte de l'infection VIH chronique, et peu ont porté sur des participants diagnostiqués en primo-infection. Les études en primo-infection ont tendance à être menées principalement chez les

HSH. Dans une cohorte d'individus majoritairement traités en primo-infection VIH-1 aux États-Unis, hommes et femmes présentaient une réponse virologique à un seuil de 400 copies/mL et une réponse CD4 similaires à 6 mois (Meditz *et al.*, 2011). Par ailleurs, peu de données sont disponibles sur les différences liées au sexe dans l'établissement et la dynamique du réservoir viral sous traitement (M. M. Addo et Altfeld, 2014 ; Scully, 2018). Quelques études transversales ont rapporté des niveaux d'ADN VIH total plus faibles chez les femmes que chez les hommes au cours des premiers mois suivant l'infection (Rouzioux *et al.*, 2005) et sous traitement efficace à long terme (Fourati *et al.*, 2014 ; Cuzin *et al.*, 2015 ; Novelli *et al.*, 2018).

Notre objectif était de déterminer comment les différences hommes-femmes classiquement observées en primo-infection sur les marqueurs immunovirologiques évoluaient sous traitement prolongé. Nous avons modélisé sur une période de plus de 12 ans la réponse immunovirologique (nombre de CD4, ratio CD4/CD8 et ADN VIH total) des 143 femmes ayant initié un traitement ARV en primo-infection sur les 262 incluses dans la cohorte ANRS PRIMO.

3. PARTICIPANTS ET MÉTHODES

3.1. Participants

Tous les individus suivis dans la cohorte ANRS PRIMO inclus entre juin 1996 et novembre 2017 et pour qui nous disposions d'une mesure prétraitement d'ARN VIH plasmatique et de CD4 étaient éligibles pour cette étude ([Figure 12](#)).

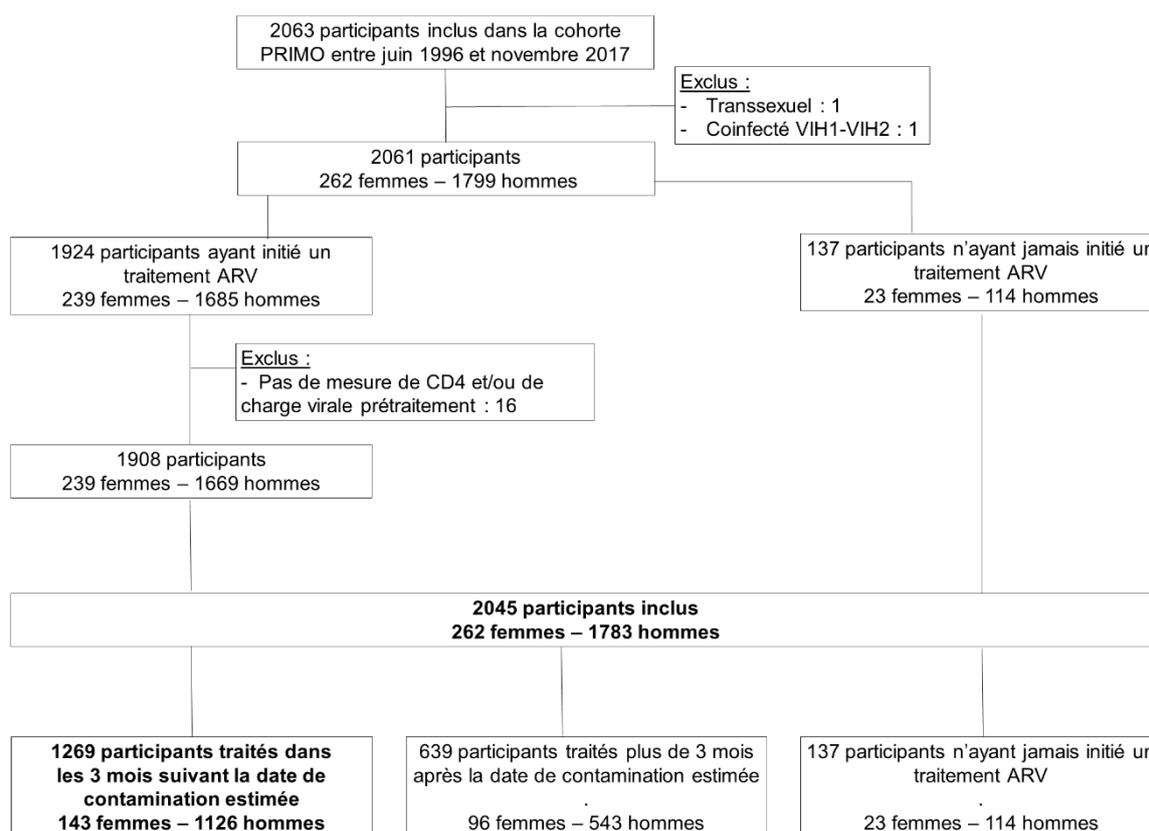


Figure 12. Sélection des participants de l'étude FEMMES

3.2. Mesures

Cette étude a été menée à partir des données recueillies dans la cohorte PRIMO. Pour rappel, le protocole de la cohorte PRIMO prévoit une visite à J0, M1, M3, M6, M12 puis tous les 6 mois, avec numération des lymphocytes CD4 et CD8 et quantification de l'ARN VIH plasmatique à chaque visite. Des mesures supplémentaires peuvent par ailleurs être effectuées à la demande du clinicien. L'ADN VIH total est quantifié pour tous les participants sur les prélèvements congelés à l'inclusion. Il avait également été mesuré sous traitement pour une partie des participants dans le cadre d'études antérieures, dont les deux études précédemment exposées dans ce manuscrit.

3.3. Analyses statistiques

Dans un premier temps, nous avons comparé les caractéristiques des hommes et des femmes au diagnostic de primo-infection, au moyen de régressions linéaires multiples.

Puis nous avons comparé la réponse au traitement des hommes et des femmes, parmi les participants ayant initié un traitement ARV dans les 3 mois suivant la date de contamination estimée ([Figure 12](#)). Nous avons modélisé la réponse virologique ainsi que la survenue d'un rebond viral sous traitement après une première réponse virologique. Nous avons défini le temps de réponse virologique comme le temps avant l'obtention d'une première charge virale < 50 copies/mL après l'initiation d'un traitement ARV. Le rebond viral sous traitement a été défini comme la survenue d'une charge virale > 1000 copies/mL ou de deux charges virales consécutives > 500 copies/mL chez les individus ayant répondu une première fois dans les 12 mois suivant le début du traitement ARV ; la date du rebond était alors fixée à la date de la charge virale > 1000 copies/mL ou de la première des deux charges virales consécutives > 500 copies/mL. Plusieurs participants de la cohorte PRIMO avaient suivi des interruptions programmées de traitement dans le cadre d'essais thérapeutiques nichés dans la cohorte avant 2010. Le suivi de ces individus a été censuré à la date d'interruption de traitement si l'interruption était de plus de 15 jours. Les temps de réponse virologique et de rebond viral ont été représentés chez les hommes et les femmes au moyen de l'estimateur non paramétrique de Kaplan-Meier. Dans un second temps nous avons estimé les rapports des risques instantanés, (hazard ratio (HR) en anglais), quantifiant l'association entre le sexe et le délai de réponse virologique d'une part et de rebond viral d'autre part, au moyen de modèles de Cox à risques proportionnels prenant en compte les facteurs de confusion potentiels, notamment l'âge, l'origine géographique et la charge virale prétraitement. Les hypothèses de proportionnalité des risques ont été vérifiées graphiquement et testées par l'analyse des résidus de Schoenfeld.

L'ARN VIH plasmatique étant mesuré à échéances fixes, les données de charge virale constituent des données censurées par intervalle : le temps d'événement exact (réponse virologique ou rebond viral) n'est pas connu. L'information dont on dispose est qu'il a eu lieu dans l'intervalle de temps entre deux visites. Pour simplifier l'analyse, on fait usuellement l'hypothèse que le temps d'évènement correspond au temps de la visite pour se ramener à un cas de censure à droite et utiliser les méthodes d'analyses classiques : estimateur non paramétrique de Kaplan-Meier et modèle de Cox à risques proportionnels. Toutefois, des méthodes d'analyse plus adaptées aux données censurées par intervalle sont par exemple l'estimateur non paramétrique de Turnbull (Turnbull, 1976 ; Leroy et Trinquart, 2010) ou une modélisation paramétrique. Dans le cas de nos données, une modélisation loglogistique était la plus adaptée. Les résultats obtenus par ces deux méthodes ne différaient pas notablement de ceux obtenus par l'estimateur de Kaplan-Meier et par un modèle de Cox.

Nous avons ensuite modélisé et comparé entre les hommes et les femmes la restauration du nombre de CD4 et du ratio CD4/CD8 ainsi que la décroissance du niveau d'ADN VIH sous traitement prolongé, au moyen de modèles linéaires mixtes. Le suivi a été tronqué à 150 mois (70 mois pour l'ADN VIH) compte tenu des données moins nombreuses au-delà, représentant moins de 5 % des participants étudiés. Pour la modélisation de ces marqueurs, le suivi des individus ayant suivi des interruptions de traitement a été censuré à la date d'interruption de traitement si l'interruption était de plus de 3 mois. Pour l'ensemble des modèles de régression, les variables continues qui ne répondaient pas à l'hypothèse de linéarité ont été modélisées à l'aide de polynômes fractionnaires.

Les analyses statistiques et représentations graphiques ont été effectuées sous R [version 3.5.1].

4. RÉSULTATS

4.1. Caractéristiques des participants

Les caractéristiques au diagnostic de primo-infection des 262 femmes et 1783 hommes inclus dans cette étude sont présentées au [Tableau 11](#). Vingt pour cent des participants, 34 femmes et 228 hommes, avaient été inclus après 2013, année à partir de laquelle le traitement immédiat de toute primo-infection VIH-1 a été préconisé en France. L'âge médian au diagnostic était de 36 ans (IQR, 28 – 46) pour les hommes et de 36 ans (IQR, 29 – 44) pour les femmes. La proportion d'individus originaires d'Afrique subsaharienne et de participants infectés par un sous-type viral non B était plus importante parmi les femmes que les hommes (19,1 vs 3,3 % d'origine subsaharienne, 46,9 vs 20,2 % infectés par un sous-type viral non B). Comparées aux hommes, les femmes étaient moins nombreuses à avoir eu une primo-infection symptomatique (80,5 vs 88,4 %, $P < 0,0001$). Elles avaient en moyenne 49 CD4/mm³ de plus que les hommes et des niveaux d'ARN et d'ADN VIH significativement inférieurs : respectivement -0,5 log₁₀ copies/mL en moyenne, $P < 0,0001$ et -0,1 log₁₀ copies/10⁶ PBMCs, $P = 0,003$). Ces différences persistaient après ajustement sur l'âge, l'origine géographique (Afrique subsaharienne vs autres), le statut tabagique, la durée d'infection et la période calendaire. De plus, le nombre de CD4 diminuait et le niveau d'ADN VIH augmentait significativement avec l'âge chez les hommes, alors qu'ils restaient stables chez les femmes ([Tableau 12](#), [Figure 13A](#)). Ainsi, les différences de nombres de CD4 et de niveaux d'ADN VIH entre les sexes étaient plus marquées chez les participants plus âgés ([Figure 13A](#)). Par ailleurs, les individus originaires d'Afrique subsaharienne présentaient des nombres de CD4 plus faibles et des niveaux d'ADN VIH plus élevés que les autres (respectivement -119 cellules/mm³ et +0,24 log₁₀ copies/10⁶ PBMCs en moyenne), quel que soit le sexe ([Tableau 12](#)).

Le suivi médian dans la cohorte était de 66 mois (IC 95 %, 64 – 72), estimé par la méthode du Kaplan-Meier inverse (Shuster, 1991). Le taux de rétention dans la cohorte, évalué par l'événement composite « être perdu de vue ou interruption volontaire du suivi » était similaire entre les hommes et les femmes : HR 0,99 (IC 95 %, 0,79 – 1,23), ajusté sur l'âge, l'origine géographique et le niveau d'éducation. La mortalité toutes causes ne différait pas entre les hommes et les femmes (test du log rank, $P = 0,73$). On comptait 9 décès parmi les femmes et 44 parmi les hommes, dont 5 étaient liés à des événements classant sida (pneumonie, 1 ; tuberculose, 2 ; lymphome non Hodgkinien, 2).

Tableau 11. Caractéristiques des participants de la cohorte ANRS PRIMO en primo-infection, selon le sexe

Caractéristiques	Femmes n = 262	Hommes n = 1783	P ^a
Origine géographique, Afrique Subsaharienne	19,1 (50)	3,3 (58)	< 0,0001
Age, années	38,0 (12,2)	37,0 (10,6)	0,12
Niveau d'éducation			< 0,0001
Primaire	13,4 (35)	6,6 (117)	
Secondaire	52,3 (137)	37,1 (661)	
Tertiaire	27,9 (73)	51,9 (926)	
Mode de contamination			0,45
Sexuel	94,3 (247)	94,9 (1692)	
Usage de drogues injectables	0,4 (1)	0,2 (3)	
Autres ou non renseigné	5,3 (14)	4,9 (88)	
Fumeur	33,2 (87)	43,7 (779)	0,001
Sérologie CMV positive^b	76,0 (199)	79,8 (1423)	0,03
Sous-type viral non B	46,9 (123)	20,2 (360)	< 0,0001
Primo-infection symptomatique	80,5 (211)	88,4 (1576)	< 0,0001
Nombre de CD4, cellules/mm³	584 (255)	535 (247)	0,002
Nombre de CD8, cellules/mm³	1150 (980)	1233 (988)	0,10
Ratio CD4/CD8	0,7 (0,5)	0,6 (0,4)	< 0,0001
ARN VIH plasmatique, log₁₀ copies/mL	4,8 (1,2)	5,3 (1,1)	< 0,0001
ADN VIH total, log₁₀ copies/10⁶ PBMCs	3,2 (0,6)	3,3 (0,6)	0,003
Délai contamination – Traitement			0,02
≤ 3 mois	55,0 (143)	63,2 (1126)	
> 3 mois	36,3 (96)	30,5 (543)	
N'a pas initié un traitement ARV	8,8 (23)	6,4 (114)	

Les données sont présentées en moyenne (écart type) ou pourcentage (effectif).

^a Z-test pour les variables continues, test du χ^2 ou test de Fisher pour les données catégorielles

^b Données disponibles pour 232 femmes et 1574 hommes

Abréviations : ARV, antiretroviral ; CMV, cytomégalovirus ; PBMCs, peripheral mononuclear blood cells

Tableau 12. Principaux facteurs associés aux paramètres immunovirologiques en primo-infection

Prédicteurs	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	Estimation [IC 95 %]		P	Estimation [IC 95 %]		P
A. ARN VIH plasmatique, log₁₀ copies /mL^{a, b}						
Sexe						
Hommes	Réf.		–	Réf.		–
Femmes	-0,43	[-0,57 – 0,30]	< 0,0001	-0,34	[-0,47 – -0,21]	< 0,0001
Âge, pour une différence de +10 ans	0,09	[0,05 – 0,14]	< 0,0001	0,08	[0,05 – 0,12]	< 0,0001
B. Nombre de CD4, cellules/mm³^{a, c}						
Non montré car la différence dépend de l'âge, l'âge étant un facteur d'interaction vis-à-vis de l'association entre nombre de CD4 et sexe						
Sexe						
Âge, pour une différence de +10 ans						
Hommes	-18,3	[-29,2 – -7,4]	0,001	-12,6	[-23,9 – -1,9]	0,02
Femmes	-2,6	[-27,2 – 22,1]	0,84	1,6	[-22,4 – 25,6]	0,89
Origine, Afrique Subsaharienne	-114	[-163 – -66]	< 0,0001	-119	[-167, -71]	< 0,0001
Fumeur	+101	[80, 122]	< 0,0001	+92	[71, 114]	< 0,0001
C. ADN VIH, log₁₀ copies /10⁶ PBMCs^{a, d}						
Non montré car la différence dépend de l'âge, l'âge étant un facteur d'interaction vis-à-vis de l'association entre niveaux d'ADN VIH et sexe						
Sexe						
Âge, pour une différence de +10 ans						
Hommes	0,07	[0,04 – 0,10]	< 0,0001	0,07	[0,04 – 0,10]	< 0,0001
Femmes	-0,02	[-0,09 – 0,05]	0,56	-0,01	[-0,08 – 0,05]	0,72
Origine, Afrique Subsaharienne	0,20	[0,10 – 0,30]	0,004	0,24	[0,11 – 0,37]	< 0,0001
D. Ratio CD4/CD8^{a, e}						
Sexe						
Hommes	Réf.		–	Réf.		–
Femmes	0,13	[0,08 – 0,19]	< 0,0001	0,16	[0,10 – 0,23]	< 0,0001
Âge, pour une différence de +10 ans	0,001	[-0,002 – 0,002]	0,95	0,01	[-0,01 – 0,03]	0,31
Fumeur	0,07	[0,03, 0,11]	0,001	0,08	[0,04 – 0,13]	< 0,0001

^a modèle multivarié ajusté sur la durée d'infection et la période calendaire, variables modélisées à l'aide de polynômes fractionnaires.

^b estimations multivariées à partir de 1749 hommes et 252 femmes.

^c estimations multivariées à partir de 1681 hommes et 245 femmes.

^d estimations multivariées à partir de 1442 hommes et 202 femmes.

^e ajustement supplémentaire sur le statut sérologique cytomégalovirus ; estimations multivariées à partir de 1480 hommes et 222 femmes

Abréviations : IC 95 %, intervalle de confiance à 95 % ; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells ; Réf, référence

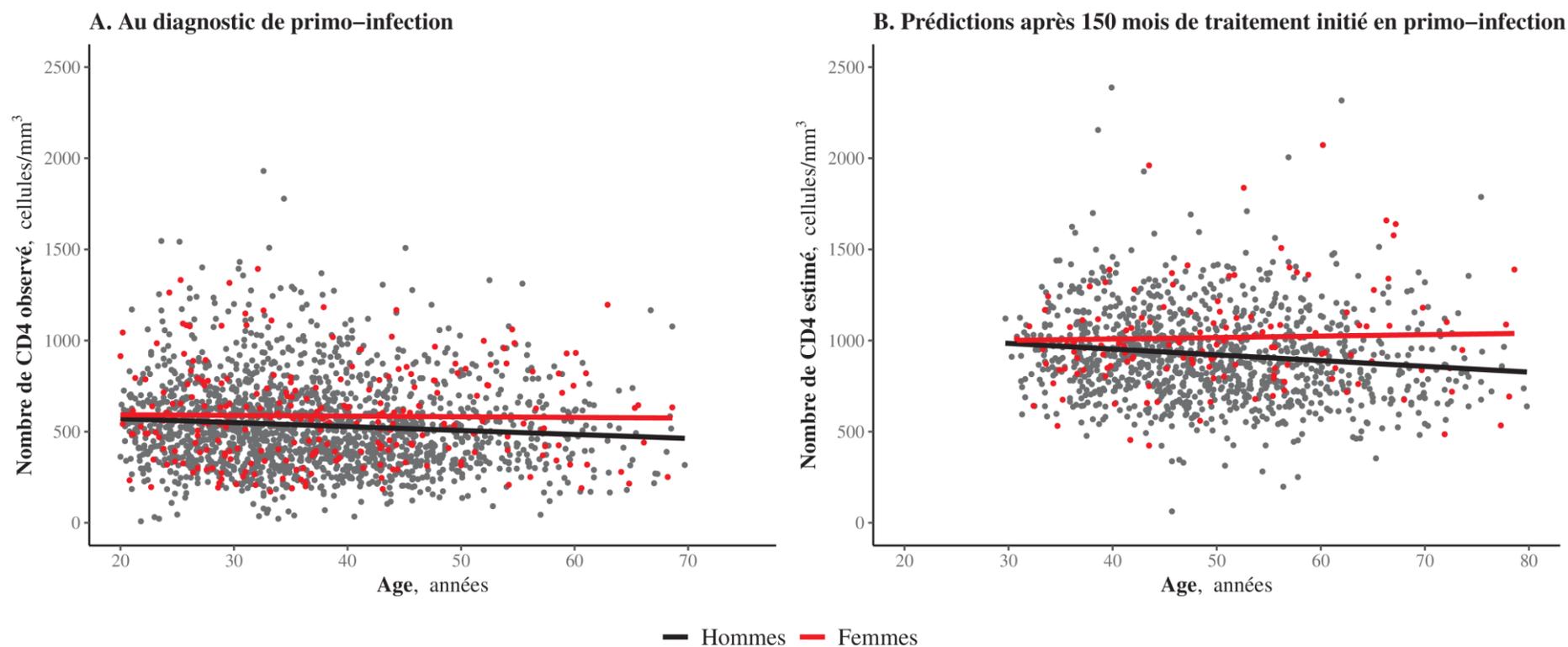


Figure 13. Évolution du nombre de CD4 selon l'âge

A. Au diagnostic de primo-infection : nuage de points des observations et tracé des droites de régression obtenues selon un modèle linéaire.

B. Après 150 mois de traitement : nuage de points des prédictions individuelles obtenues selon un modèle mixte linéaire à rupture de pente et tracé des droites de régression obtenues selon un modèle linéaire.

4.2. Impact du traitement en primo-infection

Cent quarante-trois femmes et 1126 hommes avaient initié un traitement ARV dans les 3 mois suivant la date de contamination estimée. Comparés aux participants traités plus tard (> 3 mois après la date de contamination estimée), les participants traités « tôt » présentaient à l'inclusion dans la cohorte un délai depuis la date de contamination estimée plus court (40 vs 66 jours en moyenne, $P < 0,0001$), un nombre de CD4 plus bas (499 vs 604 cellules/mm³, $P < 0,0001$) ainsi qu'une charge virale plus élevée (5,5 vs 4,8 log₁₀ copies/mL, $P < 0,0001$). Parmi les femmes, 45 % avaient reçu une première ligne thérapeutique comportant un inhibiteur de protéase boosté, 20 % un inhibiteur d'intégrase, et 11 % un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Parmi les hommes, les pourcentages correspondant étaient 53, 27 et 6 %.

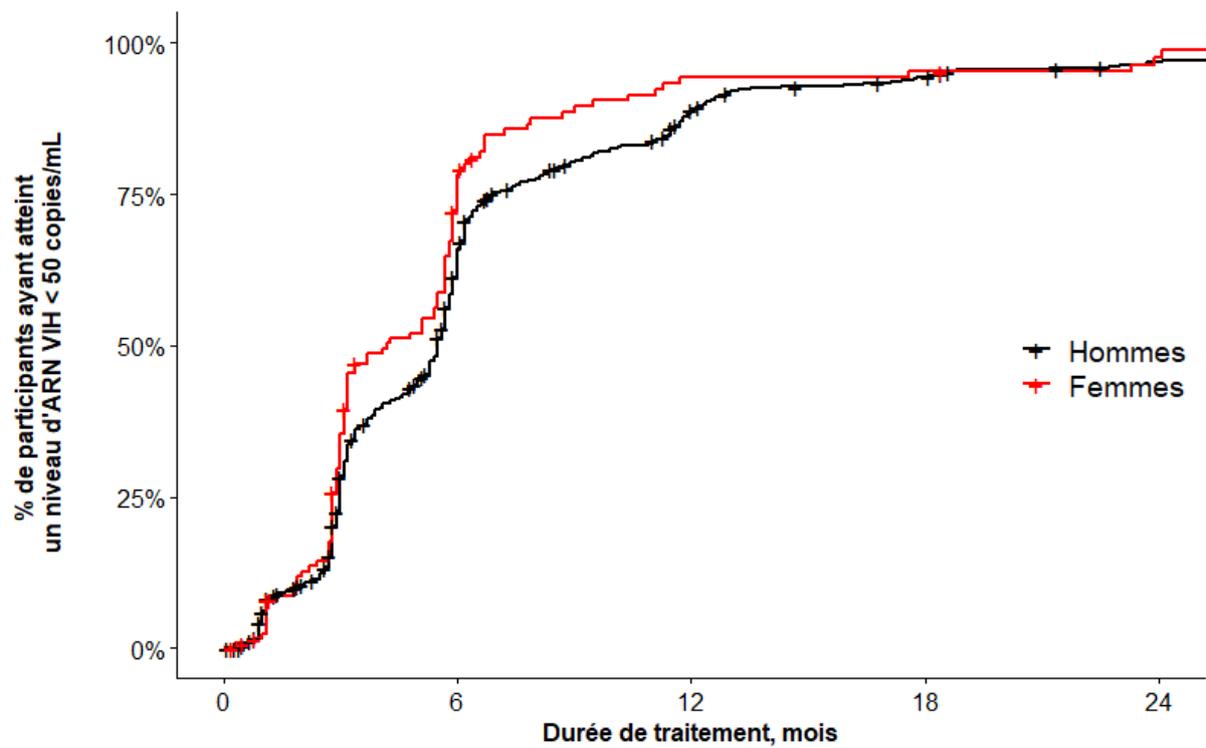
Nous avons comparé la réponse immunovirologique ainsi que la cinétique de décroissance de l'ADN VIH sous traitement des hommes et des femmes, parmi les individus traités dans les 3 mois suivant la date de contamination estimée.

- **Réponse virologique**

Le niveau d'ARN VIH moyen prétraitement était de 5,2 et 5,6 log₁₀ copies/mL, respectivement chez les femmes et les hommes, $P < 0,0001$. Le taux de réponse virologique était élevé tant chez les hommes que chez les femmes, mais les femmes tendaient à répondre plus rapidement que les hommes (test du logrank $P = 0,01$, [Figure 14](#)). À 6 mois, 78 % des femmes (IC 95 %, 70 – 84) et 66 % des hommes (IC 95 %, 63 – 69) avaient atteint une charge virale < 50 copies/mL. À 12 mois, ces pourcentages étaient de 94 % pour les femmes (IC 95 %, 88– 97) et 89 % pour les hommes (IC 95 %, 87 – 91).

Dans un modèle de Cox ajusté sur la durée d'infection et la charge virale prétraitement, les femmes avaient un taux de réponse virologique supérieur aux hommes : HR 1,33 (IC 95 % 1,09 – 1,69), $P = 0,03$. Ceci était encore plus marqué lorsqu'on limitait l'analyse aux participants inclus à partir de 2008, début de diffusion des antirétroviraux plus puissants tels que le darunavir/ritonavir et les inhibiteurs d'intégrase ([Tableau 13](#)).

Cinq pour cent des sujets répondeurs dans les 12 premiers mois ont ensuite présenté un rebond viral sous traitement, sans qu'il y ait de différence entre les hommes et les femmes sur le délai jusqu'au rebond.



Nombre d'individus à risque

Femmes	130	32	6	5	2
Hommes	1054	376	103	45	23
	0	6	12	18	24
	Durée de traitement, mois				

Figure 14. Délai de réponse virologique selon le sexe, estimé par la méthode de Kaplan-Meier

Tableau 13. Réponse virologique et survenue d'un rebond viral sous traitement initié en primo-infection

Prédicteurs	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC 95 %]	P	HR [IC 95 %]	P

A. Réponse virologique au seuil de 50 copies/mL ^a

Hommes, n = 896	Réf.	–	Réf.	–
Femmes, n = 109	1,28 [1,06 – 1,55]	0,01	1,33 [1,09 – 1,69]	0,03

B. Réponse virologique au seuil de 50 copies/mL ^{a, b}

Participants ayant initié un traitement ARV à partir de 2008 uniquement

Hommes, n = 596	Réf.	–	Réf.	–
Femmes, n = 52	1,43 [1,10 – 1,86]	0,01	1,88 [1,34 – 2,65]	< 0,0001

C. Rebond viral sous traitement ^c

Hommes, n = 833	Réf.	–	Réf.	–
Femmes, n = 105	1,59 [0,75 – 3,40]	0,23	1,19 [0,55 – 2,56]	0,66

^a modèle multivarié ajusté sur l'âge, l'origine géographique, le délai de traitement et l'indice de masse corporel, et stratifié sur les quantiles de la charge virale prétraitement et l'année calendaire.

^b modèle multivarié stratifié sur le traitement antirétroviral : avec inhibiteur d'intégrase ou non.

^c première charge virale > 1000 copies/mL ou première de deux charges virales consécutives > 500 copies/mL chez les patients ayant répondu une première fois dans les 12 premiers mois de traitement. Modèle multivarié ajusté sur l'âge et l'origine géographique et stratifié sur l'année calendaire.

Abréviations : HR, hazard ratio ; IC 95 % intervalle de confiance à 95 % ; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells.

- **Réponse immunologique et cinétique de décroissance du réservoir viral à long terme**

Nous avons modélisé la restauration du nombre de CD4 et du ratio CD4/CD8 et la diminution du niveau d'ADN VIH total sous traitement ARV continu. La cinétique sous traitement des trois marqueurs étudiés est représentée en [Figure 15](#). Les participants atteignaient un haut niveau de reconstitution immune et une réduction importante du réservoir viral sous traitement prolongé : hommes et femmes confondus, le nombre de CD4 et le ratio CD4/CD8 après 150 mois de traitement étaient en moyenne de 923 cellules/mm³ (IC 95 %, 883 – 963) et 1,6 (IC 95 %, 1,5 – 1,7), et le niveau moyen d'ADN VIH de 1,9 log₁₀ copies/10⁶ PBMCs (IC 95 %, 1,8 – 2,0) après 70 mois de traitement.

Nous avons estimé les différences hommes-femmes sur ces trois marqueurs au cours du temps, ajustées sur l'âge, l'origine géographique, la charge virale prétraitement, la durée d'infection, l'année calendaire et les autres facteurs de confusion potentiels. À l'initiation du traitement, les femmes avaient un nombre de CD4 plus élevé que les hommes. Comme précédemment décrit chez tous les participants de la cohorte à l'inclusion en primo-infection, cet écart était d'autant plus marqué que les participants étaient âgés. En plus de cet avantage prétraitement, l'augmentation du nombre de CD4 suite à la mise sous traitement était plus rapide chez les femmes que chez les hommes : +3,4 cellules/mm³/mois de M2 à M15, $P = 0,04$ ([Figure 15A](#), [Tableau 14A](#)). De ce fait, la différence de nombre de CD4 entre les femmes et les hommes augmentait sous traitement. Par exemple, une femme de 45 ans à l'initiation du traitement avait en moyenne 100 CD4/mm³ de plus qu'un homme du même âge ($P < 0,0001$). Après 150 mois de traitement, cette différence était de 151 cellules/mm³ ([Tableau 15](#), [Figure 13B](#)).

Les femmes avaient également un ratio CD4/CD8 plus élevé que les hommes à l'initiation du traitement : +0.12 en moyenne, $P = 0,003$, quel que soit l'âge. L'augmentation du ratio CD4/CD8 était plus rapide chez les femmes que chez les hommes les deux premiers mois de traitement : +0,06 /mois, $P = 0,01$ ([Figure 15B](#), [Tableau 14B](#)). Après 150 mois de traitement, les femmes avaient des ratios CD4/CD8 supérieur en moyenne de +0,31 à ceux des hommes, $P = 0,03$ ([Tableau 15](#)).

À l'initiation du traitement, les femmes de plus de 40 ans avaient des niveaux d'ADN VIH inférieurs à ceux des hommes, alors qu'aucune différence significative n'était observée chez les participants plus jeunes. Après 70 mois de traitement, hommes et femmes avaient des niveaux d'ADN VIH similaires, et ce, quel que soit leur âge à l'initiation du traitement ([Figure 15C](#), [Tableau 15](#)).

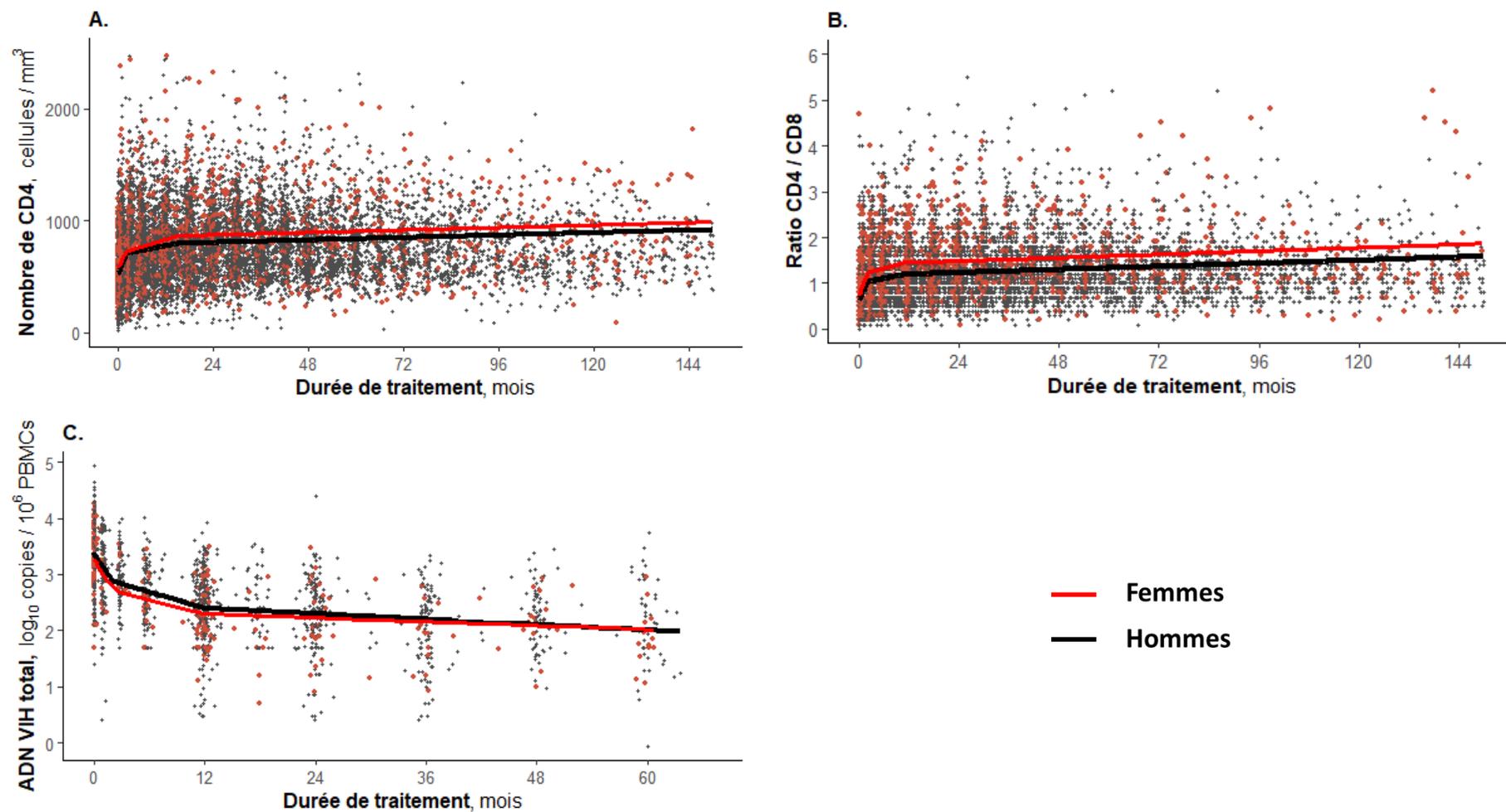


Figure 15. Modélisation de l'évolution moyenne des marqueurs immunovirologiques selon le sexe

Nuage de points des observations et tracé des prédictions marginales obtenues par modèles mixtes linéaires à ruptures de pentes. Les pentes estimées pour chaque groupe sont présentées au [Tableau 14](#). **A.** Nombre de CD4. **B.** Ratio CD4/CD8. **C.** ADN VIH total

Tableau 14. Cinétique des marqueurs immunovirologiques selon le sexe après initiation d'un traitement en primo-infection

Groupes	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	Estimation [IC 95 %]		P	Estimation [IC 95 %]		P
A. Nombre de CD4, différence sur le gain moyen par mois (cellules/mm³/mois)^a						
1^{ère} pente : 0 – 2 mois						
Hommes	Réf.		–	Réf.		–
Femmes	-13,6	[-64.6 – 7.4]	0,21	-6,6	[-27.7 – 14.6]	0,54
2^{ème} pente : 2 – 15 mois						
Hommes	Réf.		–	Réf.		–
Femmes	+3,9	[0,8 – 7,0]	0,01	+3,4	[0,2 – 6,6]	0,04
3^{ème} pente : 15 – 150 mois						
Hommes	Réf.		–	Réf.		–
Femmes	+0,01	[-0,9 – 1,0]	0,98	+0,14	[-0,8 – 1,1]	0,78
B. Ratio CD4/CD8, différence sur le gain moyen par mois^{a, b}						
1^{ère} pente : 0 – 2 mois						
Hommes	Réf.		–	Réf.		–
Femmes	+0,049	[0,009 – 0,090]	0,02	+0,061	[0,010 – 0,106]	0,01
2^{ème} pente : 2 – 11 mois						
Hommes	Réf.		–	Réf.		–
Femmes	+0,007	[-0,002 – 0,015]	0,11	+0,003	[-0,006 – 0,012]	0,48
3^{ème} pente : 11 – 150 mois						
Hommes	Réf.		–	Réf.		–
Femmes	+0,0002	[-0,002 – 0,002]	0,85	+0,0003	[-0,002 – 0,002]	0,77
C. ADN VIH total, différence sur le déclin moyen par mois (log₁₀ copies/10⁶ PBMCs/mois)^c						
1^{ère} pente : 0 – 2 mois						
Hommes	Réf.		–	Réf.		–
Femmes	-0.03	[-0,13 – 0,07]	0,56	-0.06	[-0,16 – 0,05]	0,31
2^{ème} pente : 2 – 12 mois						
Hommes	Réf.		–	Réf.		–
Femmes	+0.01	[-0,02 – 0,03]	0,55	+0.01	[-0,01 – 0,04]	0,37
3^{ème} pente : 12 – 75 mois						
Hommes	Réf.		–	Réf.		–
Femmes	+0.002	[-0,003 – 0,008]	0,40	+0.003	[-0,003 – 0,008]	0,34

^a modèle multivarié linéaire mixte à rupture de pentes, ajusté sur l'origine géographique, l'âge à l'initiation du traitement, la charge virale prétraitement, la durée d'infection, le statut tabagique (variable dépendante du temps) et la période calendaire.

^b ajustement supplémentaire sur le statut sérologique cytomégalovirus à l'inclusion.

^c même chose que a, hormis l'ajustement sur le statut tabagique

Abréviations : IC 95 %, intervalle de confiance à 95 % ; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells ; Réf, référence.

Tableau 15. Différences moyennes entre hommes (référence) et femmes à l'initiation du traitement et sous traitement prolongé

Âge à l'initiation de traitement, années	À l'initiation de traitement			Après 150 mois de traitement		
	Estimation [IC 95 %]	<i>P</i> [†]		Estimation [IC 95 %]	<i>P</i> [†]	
A. Nombre de CD4, cellules/mm³^a						
30	+ 48 [-1 – 95]	0,05		+ 99 [-34 – 231]	0,14	
35	+ 65 [22 – 107]	0,002		+ 116 [-13 – 246]	0,09	
40	+ 83 [40, 123]	< 0,0001		+133 [4 – 263]	0,04	
45	+ 100 [52, 145]	< 0,0001		+151 [20 – 281]	0,02	
50	+ 118 [63, 172]	< 0,0001		+168 [35 – 301]	0,01	
B. Ratio CD4/CD8^{a, b}						
Quel que soit l'âge	+0,12 [0,04, 0,19]	0,003		+0,31 [0,03, 0,60]	0,03	
C. ADN VIH total, log₁₀ copies/10⁶ PBMCs/mois^c						
30	-0,01 [-0,17, 0,16]	0,95		+0,12 [-0,18, 0,43]	0,43	
35	-0,07 [-0,21, 0,07]	0,33		+0,06 [-0,24, 0,35]	0,71	
40	-0,14 [-0,28, 0,004]	0,06		-0,10 [-0,31, 0,29]	0,95	
45	-0,20 [-0,36, -0,05]	0,01		-0,07 [-0,38, 0,23]	0,62	
50	-0,27 [-0,46, -0,08]	0,01		-0,14 [-0,46, 0,18]	0,38	

^a estimations marginales selon un modèle multivarié linéaire mixte à rupture de pentes, ajusté sur l'origine géographique, l'âge à l'initiation de traitement, la charge virale prétraitement, la durée d'infection à l'initiation du traitement, le statut tabagique et l'année calendaire

^b ajustement supplémentaire sur le statut sérologique cytomégalovirus à l'inclusion.

^c même chose que a, hormis l'ajustement sur le statut tabagique

[†] test de la différence à zéro

Abréviations : IC 95 %, intervalle de confiance à 95 % ; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells

4.3. Analyses de sensibilité

Nous avons réalisé plusieurs analyses de sensibilité, présentées ci-après.

- **Prise en compte de l'origine géographique et du sous-type viral**

La proportion d'individus originaires d'Afrique subsaharienne et/ou infectés par un sous-type viral non B était plus importante parmi les femmes que les hommes. Étant donné qu'aucune femme originaire d'Afrique subsaharienne n'était infectée par un virus de sous-type B, nous ne pouvions ajuster dans le même modèle à la fois sur le sexe, l'origine géographique et le sous-type viral. L'ajustement sur le sous-type viral au lieu de l'origine géographique ne modifiait que légèrement les estimations des différences hommes-femmes dans la réponse au traitement. De plus, les modèles ajustés sur le sous-type viral et restreints aux participants non originaires d'Afrique subsaharienne et les modèles ajustés sur l'origine géographique et restreints aux participants infectés par un sous-type non B conduisaient à des résultats concordants avec l'analyse principale. Par ailleurs, les individus originaires d'Afrique subsaharienne présentaient une moins bonne réponse virologique que les autres participants (aHR : 0,55 (IC95 %, 0,34 – 0,89), $P = 0,01$ après ajustement sur le sexe, chez les individus infectés par un sous-type non B).

- **Grossesses au cours du suivi**

Une diminution temporaire du nombre de CD4 au cours de la grossesse est décrite et attribuée à un phénomène d'hémodilution (Watanabe *et al.*, 1996). Toutefois, la grossesse n'affecte pas la réponse virologique ni le gain de CD4 après l'initiation du traitement (Rachas *et al.*, 2013 ; Kourtis *et al.*, 2017). Chez les femmes devenant enceintes sous traitement ARV, une légère diminution du nombre de lymphocytes CD4 pourrait être observée, due aux effets physiologiques de la grossesse (Kourtis *et al.*, 2017). Parmi les 143 femmes ayant initié un traitement en primo-infection, 2 étaient enceintes à l'initiation du traitement et 28 ont été au moins une fois enceintes au cours de leur suivi. La censure de ces femmes sur la période allant de la date d'issue de la grossesse à 9 mois auparavant ne modifiait pas les résultats.

- **Virémie**

Enfin, nous avons modélisé ici la restauration du nombre de CD4 et du ratio CD4/CD8 et la décroissance de l'ADN VIH total chez tous les participants traités en primo-infection, qu'ils soient répondeurs virologiques ou non. Il est à noter toutefois que la majorité des participants avaient une charge virale indétectable dans les 12 mois suivant l'initiation du

traitement. L'occurrence d'un rebond viral était rare : 91 % des femmes et 90 % des hommes répondeurs virologiques dans les 12 mois présentaient par la suite plus de 90 % de leurs charges virales < 50 copies/mL. Les analyses limitées à cette sous-population (102 femmes, 787 hommes) conduisaient à des résultats concordants avec l'analyse principale.

5. DISCUSSION

5.1. Résultats principaux

À l'inclusion dans la cohorte PRIMO, les femmes présentaient un nombre de CD4 et un ratio CD4/CD8 supérieurs à ceux des hommes, et une charge virale significativement inférieure, comme précédemment décrit dans plusieurs cohortes de séroconvertisseurs (Sterling *et al.*, 1999 ; Touloumi *et al.*, 2004 ; Meditz *et al.*, 2011). Parmi les participants ayant initié un traitement ARV en primo-infection, la réponse virologique des femmes était plus rapide que celle des hommes et allait de pair avec une augmentation plus rapide du nombre CD4 et du ratio CD4/CD8 au cours des premiers mois de traitement. Les différences immunologiques en matière de nombre de CD4 et ratio CD4/CD8 entre hommes et femmes étaient encore plus marquées sous ARV à long terme qu'à l'initiation du traitement. Les participants traités atteignaient de faibles niveaux d'ADN VIH total : 1,9 log₁₀ copies/10⁶ PBMCs en moyenne après 70 mois, sans qu'il y ait de différence significative entre hommes et femmes.

5.2. Réponse virologique

Comme dans d'autres études menées en primo-infection (Kassutto *et al.*, 2006 ; Crowell *et al.*, 2016 ; Fidler *et al.*, 2017), près de 90 % des participants avaient une charge virale indétectable après 12 mois de traitement et un faible pourcentage de participants initialement répondeurs (< 5 %) présentaient un rebond viral sous traitement, que nous suspectons, dans la majorité des cas, être lié à un défaut d'adhérence temporaire. Les femmes présentaient une réponse virologique plus rapide que les hommes, après prise en compte des facteurs de confusion principaux : âge, origine géographique, délai de traitement et charge virale prétraitement. Par ailleurs, les modèles multivariés ayant trait à la réponse virologique étaient également ajustés sur l'IMC pour prendre en compte, du moins partiellement, les différences de constitution corporelle entre hommes et femmes pouvant jouer sur la pharmacocinétique des antirétroviraux (poids corporel, volume de distribution et clairance plus faibles chez les femmes que les hommes). Pour une même posologie, les femmes pourraient présenter des concentrations plasmatiques plus élevées que les hommes pour certains antirétroviraux, qui expliqueraient la meilleure réponse virologique des femmes par rapport aux hommes dans certaines études (Fletcher *et al.*, 2004 ; Prins *et al.*, 2005).

Nos résultats contrastent avec la plupart des méta-analyses, cohortes et essais cliniques récents, menés hors contexte de la primo-infection, qui globalement ne rapportaient aucune différence hommes-femmes dans la réponse virologique (Soon *et al.*, 2012 ; d'Arminio Monforte *et al.*, 2013 ; Castilho *et al.*, 2014 ; K. Squires *et al.*, 2017 ; K. E. Squires *et al.*, 2017).

Toutefois, de nombreuses sous-analyses d'essais cliniques n'étaient pas initialement dimensionnées pour mettre en évidence des différences entre les sexes. Par ailleurs, même dans les études ayant réussi à inclure un nombre suffisant de femmes, comme l'essai nord-américain GRACE (Currier *et al.*, 2010) ou l'essai international CASTLE (Squires *et al.*, 2011), les femmes étaient plus nombreuses que les hommes à interrompre le traitement et/ou à se retirer de l'étude pour des raisons autres qu'un échec virologique (d'Arminio Monforte *et al.*, 2013). Dans le cas de la cohorte PRIMO, on ne peut exclure que la meilleure réponse virologique observée chez les femmes par rapport aux hommes soit liée à une meilleure adhérence au cours des premiers mois de traitement.

5.3. Réponse immunologique

Du fait de l'augmentation plus rapide du nombre de CD4 et du ratio CD4/CD8 chez les femmes que chez les hommes pendant les premiers mois de traitement, l'avantage immunologique des femmes par rapport aux hommes observé en primo-infection augmentait sous traitement prolongé. Après 12,5 ans de traitement, les femmes avaient en moyenne 99 à 168 CD4/mm³ de plus que les hommes, selon l'âge à l'initiation du traitement (de 30 à 50 ans) et 0,31 point de ratio CD4/CD8, quel que soit l'âge. Certaines études ont précédemment rapporté un gain de CD4 plus élevé chez les femmes que les hommes un à trois ans après le début du traitement ARV (Gandhi *et al.*, 2006 ; Collazos *et al.*, 2007 ; Currier *et al.*, 2010 ; Barber *et al.*, 2011 ; Maskew *et al.*, 2013 ; Blanco *et al.*, 2016), mais pas toutes (Moore *et al.*, 2003 ; Nicastrì *et al.*, 2005 ; Fardet *et al.*, 2006 ; Thorsteinsson *et al.*, 2012 ; K. E. Squires *et al.*, 2017). Nos résultats sur le ratio CD4/CD8 concordent également avec ceux d'études antérieures ayant décrit une meilleure restauration du ratio CD4/CD8 chez les femmes, comparées aux hommes (Torti *et al.*, 2012 ; Winston *et al.*, 2015 ; Caby, 2017 ; Davy-Mendez *et al.*, 2018 ; Han *et al.*, 2018).

Les différences entre hommes et femmes sur le nombre de CD4 et le ratio CD4/CD8 estimées sous traitement à long terme étaient semblables à celles décrites chez les individus non infectés par le VIH (Tollerud *et al.*, 1989 ; Maini *et al.*, 1996 ; Wikby *et al.*, 2008 ; Malaza *et al.*, 2013). L'ampleur de ces différences sous ARV pourrait donc s'expliquer en partie ou en totalité par un retour aux différences hommes-femmes présentes hors contexte de l'infection par le VIH ; le traitement ARV permettant le rétablissement de la régulation homéostatique normale du nombre de CD4 (Gandhi *et al.*, 2006).

Plusieurs études de cohorte ont rapporté qu'un ratio CD4/CD8 faible sous traitement est associé à un risque accru d'événements graves non liés au sida ou de décès, indépendamment

du nombre de CD4 (Mussini *et al.*, 2015 ; Hema *et al.*, 2016 ; Sigel *et al.*, 2017 ; Castilho *et al.*, 2019). Chez les individus avec un nombre de CD4 élevé, cette association entre ratio CD4/CD8 et mortalité est attribuée au nombre de CD8, qui reste anormalement élevé après des années de traitement chez de nombreux patients ayant pourtant un nombre de CD4 > 500 cellules/mm³ (Helleberg *et al.*, 2015). Dans trois études transversales, le ratio CD4/CD8 sous traitement corrélait négativement avec les marqueurs d'activation et la sénescence des lymphocytes T-CD8 (perte des cellules naïves et accumulation de cellules mémoires) (Sainz *et al.*, 2013 ; Serrano-Villar *et al.*, 2013 ; Serrano-Villar *et al.*, 2014b). Le ratio CD4/CD8 plus élevé des femmes par rapport aux hommes sous traitement à long terme peut être mis en perspective avec les résultats de l'étude ACTIPRIM (chapitre IV), où on observait chez les femmes, comparées aux hommes, un plus faible niveau d'expression du marqueur de sénescence CD57 par les CD8. Ces avantages immunologiques qu'ont les femmes par rapport aux hommes sont susceptibles de se traduire par un bénéfice clinique. Plusieurs études internationales ont en effet décrit des taux de mortalité chez les femmes vivant avec le VIH traitées inférieurs à ceux des hommes ; différence bien connue en population générale (Jarrin *et al.*, 2008 ; Lewden *et al.*, 2012 ; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), 2015).

5.4. Réservoir viral

La modélisation de la cinétique de décroissance sous traitement de l'ADN VIH total depuis la primo-infection n'indiquait pas de différence à long terme entre hommes et femmes sur les niveaux d'ADN VIH total. Ces résultats ne confirmaient pas nos observations précédentes faites au dernier point de suivi dans l'étude ACTIPRIM (Chapitre IV), où les femmes avaient des niveaux d'ADN VIH total significativement inférieurs à ceux des hommes après 7 ans de traitement en médiane, y compris après ajustement sur le délai d'initiation et la durée du traitement. Ils contrastaient également avec les résultats de deux autres études transversales menées chez des participants traités en infection chronique et qui décrivaient des niveaux plus faibles chez les femmes (Fourati *et al.*, 2014 ; Cuzin *et al.*, 2015). À la différence des études précédentes, nous avons modélisé la décroissance de l'ADN VIH total chez des participants traités en primo-infection uniquement. Or, près de la moitié des femmes de notre étude (128 sur 262) avaient été incluses dans la cohorte PRIMO entre 2004 et 2012, période au cours de laquelle les recommandations de prise en charge françaises préconisaient l'instauration d'un traitement ARV pour un nombre de CD4 inférieur à 250 – 300 puis 500 cellules/mm³. En conséquence, les femmes de la cohorte PRIMO traitées en primo-infection avaient des caractéristiques en primo-infection plus défavorables que les femmes traitées à distance de la

primo-infection, notamment des niveaux d'ADN VIH total plus élevés, qui se rapprochaient donc de ceux des hommes. Cet effet de sélection pourrait expliquer qu'on n'observait pas de différence hommes-femmes sur les niveaux d'ADN VIH sous traitement parmi les participants traités en primo-infection dans la cohorte sur cette période d'étude.

Dans la cohorte PRIMO, nous avons évalué la persistance du VIH par la mesure de l'ADN VIH total dans le sang périphérique, marqueur qui, s'il a l'avantage d'être facilement quantifiable pour un large nombre d'individus, ne reflète pas directement l'activité du réservoir VIH (Avettand-Fenoël *et al.*, 2016). Une étude a toutefois montré que les niveaux d'ADN VIH total étaient corrélés à la taille du réservoir viral latent compétent pour la réplication, quantifié par QVOA (quantitative viral outgrowth assay) (Kiselinova *et al.*, 2016). Chez des hommes et des femmes appariés sur la durée de la suppression virale, le nombre de CD4 et le nadir de CD4, Scully *et al.* ont décrit des différences entre hommes et femmes sur d'autres marqueurs de la persistance du VIH sous traitement, plus spécifiques de l'activité du réservoir viral. Dans leur étude, alors qu'ils n'observaient pas de différence hommes-femmes significative sur les niveaux d'ADN VIH total quantifié sur les CD4, les femmes présentaient des niveaux inférieurs à ceux des hommes pour plusieurs marqueurs de la transcription virale (ARN VIH multi-épissés et ARN VIH plasmatique ultrasensible) (Scully *et al.*, 2018). Une autre étude transversale relevait également une tendance non statistiquement significative vers un réservoir compétent pour la réplication évalué par la méthode QVOA de plus petite taille chez les femmes que chez les hommes chez des participants ougandais ayant une charge virale contrôlée, tendance qui n'était pas retrouvée chez les participants américains (Prodger *et al.*, 2017). En conclusion, encore peu de données longitudinales sont disponibles sur la dynamique des réservoirs VIH chez les femmes comparées aux hommes et également selon l'origine géographique. Par ailleurs, de futurs travaux nécessiteront de combiner différents marqueurs de persistance du VIH.

5.5. Interaction âge - sexe

Hors contexte de l'infection par le VIH-1, l'âge est associé à une altération des fonctions des lymphocytes T et une diminution du nombre de CD4 (Wikby *et al.*, 2008). À l'inclusion dans la cohorte PRIMO, le nombre de CD4 diminuait et le niveau d'ADN VIH total augmentait avec l'âge chez les hommes, tandis qu'on ne mettait pas en évidence d'association significative entre l'âge et ces deux marqueurs chez les femmes. Les différences hommes-femmes sur le nombre de CD4 et l'ADN VIH total étaient donc davantage marquées chez les participants plus âgés. Or on s'attendait plutôt à une diminution de ces différences avec l'âge, particulièrement à partir de 45 – 55 ans, période de la ménopause chez les femmes. Ces résultats suggèrent donc

que les différences hommes-femmes observées chez les participants plus jeunes ne seraient pas uniquement déterminées par les hormones sexuelles. Ceci est corroboré par les résultats d'une étude menée chez des enfants infectés par le VIH, qui rapportait des nombres de CD4 déjà plus élevés chez les filles que chez les garçons (Ruel *et al.*, 2011). Par ailleurs, bien que les effets immunomodulateurs des œstrogènes soient connus, aucune étude n'a pour l'instant mis en évidence d'effet cliniquement significatif de la ménopause que ce soit sur le nombre de CD4 en l'absence de traitement ou sur la réponse au traitement (van Benthem *et al.*, 2002 ; Patterson *et al.*, 2009 ; Calvet *et al.*, 2014 ; Tracy *et al.*, 2018).

5.6. Limites : effets de sélection et confusion résiduelle

Dans notre étude, treize pour cent de nos participants étaient des femmes, alors que les femmes représentaient 23 % de tous les diagnostics précoces de VIH en France en 2018, avec une définition du diagnostic « précoce » reposant sur un profil virologique de séroconversion, un stade clinique de primo-infection, ou un test d'infection récente positif réalisé par le centre national de référence à Tours (Santé Publique France, 2019). Comme de nombreuses études incluant des participants en primo-infection VIH, la cohorte PRIMO inclut majoritairement des HSH. La proportion d'HSH inclus dans la cohorte est d'ailleurs en augmentation : 53 % de HSH et 16 % de femmes en 1996, *versus* 73 % de HSH et 7 % de femmes en 2017. Ces résultats peuvent s'expliquer par un dépistage plus régulier de l'infection VIH chez les HSH, qui sont de ce fait plus susceptibles d'être diagnostiqués en primo-infection.

Par ailleurs, dans notre étude les femmes étaient plus souvent originaires d'Afrique subsaharienne que les hommes et plus souvent infectées par un virus de sous-type non B. Les données de la cohorte PRIMO nous ont toutefois permis de prendre en compte la plupart des facteurs de confusion connus, dont l'origine géographique et le sous-type viral, mais aussi l'âge, le statut tabagique et le statut sérologique pour l'infection par le cytomegalovirus. Enfin, l'absence de données sur l'adhérence au traitement constitue une limite de notre étude. Cependant, la grande majorité des participants présentaient une réponse virologique soutenue, reflet d'une adhérence optimale. Par conséquent, les différences à long terme dans la réponse au traitement ARV que nous avons observées entre hommes et femmes sont peu susceptibles de s'expliquer par des différences dans l'observance du traitement.

6. CONCLUSION

Nos résultats confirment la grande efficacité immunologique des ARV que ce soit chez les hommes et les femmes. L'avantage en matière de nombre de CD4 et ratio CD4/CD8 lié au sexe féminin augmentait sous traitement prolongé, ce qui pourrait expliquer les écarts de mortalité entre hommes et femmes vivant avec le VIH traités.

VII. CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET PERSPECTIVES

1. SYNTHÈSE

Cette thèse a porté sur le suivi à long terme des personnes diagnostiquées en primo-infection VIH-1, en se concentrant particulièrement sur la réponse immunovirologique et l'inflammation à long terme chez les individus sous traitement ARV efficace. L'ensemble des travaux constituant cette thèse ont été menés à partir des données de la cohorte française ANRS CO6 PRIMO, qui inclut depuis 1996 des participants diagnostiqués en primo-infection VIH-1.

1.1. Réponse immunovirologique (charge virale, nombre de CD4, ratio CD4/CD8, ADN VIH total)

Au chapitre IV, nous avons confirmé que l'initiation du traitement ARV en primo-infection conduit à une augmentation plus rapide du nombre de CD4 et à une réduction durable des niveaux d'ADN VIH total par rapport à un traitement différé à distance de la primo-infection. Depuis la recommandation d'initier le traitement ARV dès le diagnostic d'infection VIH émise en 2013 en France et en 2015 à l'échelle mondiale, le délai d'initiation du traitement est directement lié au délai de diagnostic. Or, en 2018 en France, seulement 25 % des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH étaient précoces, avec une définition du diagnostic « précoce » reposant sur un profil virologique de séroconversion, un stade clinique de primo-infection ou un test d'infection récente positif (Santé Publique France, 2019). En mettant en évidence les conséquences d'un retard de traitement, nos résultats appuient l'importance du diagnostic rapide et du traitement immédiat de l'infection par le VIH, en particulier pour réduire la taille du réservoir viral.

Nous avons ensuite précisé au chapitre VI les différences hommes-femmes dans la réponse immunovirologique au traitement en primo-infection. Il est en effet connu que les femmes ont des niveaux d'ARN VIH inférieurs et des nombres de CD4 supérieurs à ceux des hommes en primo-infection. Nous avons donc évalué comment ces différences évoluaient à long terme sous traitement chez les participants de la cohorte PRIMO traités dès la primo-infection VIH-1. Les femmes présentaient une meilleure réponse virologique que les hommes à 6 et 12 mois de traitement. De plus, l'avantage immunologique prétraitement des femmes par rapport aux hommes en matière de nombre de CD4 et de ratio CD4/CD8 augmentait sous traitement ARV prolongé. Sachant que hors contexte de l'infection par le VIH, les femmes ont des nombres de CD4 et des ratios CD4/CD8 supérieurs à ceux des hommes, ceci pourrait refléter un retour à la normale de la régulation homéostatique du nombre de CD4.

1.2. Inflammation et activation immunitaire à long terme sous traitement

- **Impact du traitement immédiat en primo-infection versus traitement différé**

Au chapitre IV, nous n'avons pas mis en évidence de bénéfice du traitement en primo-infection par rapport au traitement en infection chronique sur les niveaux d'inflammation, d'activation immunitaire et de réplication virale résiduelle à long terme, chez des participants en succès virologique prolongé. Contrairement à notre hypothèse initiale, les participants traités dès la primo-infection n'atteignaient pas à long terme des niveaux d'inflammation, d'activation lymphocytaire ni de réplication virale résiduelle plus faibles que les participants traités à distance de la primo-infection, et ce, malgré une période de réplication virale non contrôlée plus brève et près de quatre ans passés avec un nombre de CD4 et un ratio CD4/CD8 plus élevés et un niveau d'ADN VIH total durablement plus faible. Cet impact limité du traitement en primo-infection par rapport au traitement en infection chronique sur l'inflammation à long terme pourrait en partie s'expliquer par un délai d'initiation du traitement possiblement déjà trop tardif dans la cohorte PRIMO – 43 jours en médiane depuis la date estimée de la contamination – pour prévenir les événements immunologiques menant à la mise en place d'une activation immunitaire chronique persistante sous ARV. En effet, chez des participants traités dans les tout premiers jours suivant la contamination, Sereti *et al.* observaient, contrairement à nous, une normalisation des niveaux de plusieurs marqueurs inflammatoires, par rapport à des contrôles non infectés par le VIH. Toutefois même chez ces individus traités très précocement, les niveaux de certains marqueurs demeuraient anormalement élevés après 2 ans de traitement, ce qui d'une part suggère que certaines sources de l'activation immunitaire sont établies très tôt dans le cours de l'infection et, d'autre part, souligne la nécessité de développer des stratégies complémentaires au traitement ARV en primo-infection pour limiter l'inflammation chronique chez les PVVIH.

- **Comparaison à une population non infectée par le VIH**

L'absence de corrélation entre niveaux inflammatoires et marqueurs de sévérité de l'infection et de persistance du VIH (nombre de CD4, ratio CD4/CD8, ARN VIH ultrasensible, ADN VIH total) sous traitement ARV à long terme nous a conduits à explorer la contribution à l'inflammation chronique, d'une part du VIH et de ses traitements et d'autre part des facteurs individuels non liés au VIH. Notre hypothèse était que des facteurs comme l'âge, le sexe, le tabagisme, la consommation d'alcool et de substances, les co-infections, ou le surpoids, seraient des déterminants majeurs de l'inflammation chronique sous traitement efficace. Or, rares sont les études ayant pris en compte ces facteurs lors de la comparaison des PVVIH à des populations

non infectées par le VIH. Au chapitre V, nous avons donc cherché à caractériser le profil inflammatoire d'individus en succès virologique prolongé sous ARV, en comparaison à deux groupes contrôles non infectés par le VIH *a priori* bien distincts en matière de comportements de santé et de risque de contamination par le VIH : (i) un groupe d'hommes cisgenres à fort risque de contamination par le VIH et d'autres IST, inclus dans l'essai ANRS IPERGAY, et présentant une prévalence élevée de facteurs d'inflammation et de morbidités (consommation fréquente d'alcool et de substances illicites, tabagisme), et (ii) un groupe d'anciens volontaires pour des essais vaccinaux préventifs contre le VIH, suivis dans la cohorte ANRS COHVAC et présentant une prévalence plus faible de cofacteurs d'inflammation.

Après ajustement sur l'âge, le tabac, l'alcool et l'IMC, quatre marqueurs inflammatoires distinguaient particulièrement les participants « Primo », aussi bien hommes que femmes, de leurs homologues non infectés par le VIH « Cohvac » et « Ipergay » : sTNFRII, CD14s, CD163s et I-FABP, dont les niveaux étaient tous plus élevés chez les participants « Primo ». Après en médiane 6 ans de traitement ARV, les personnes prises en charge au moment de la primo-infection VIH-1 et traitées soit immédiatement, soit en différé mais à un faible niveau d'immunodéficience, maintenaient des niveaux élevés d'activation monocytaire et macrophagique (CD14s, CD163s) ainsi qu'une activité de l'épithélium intestinal accrue (I-FABP). On identifiait toutefois un petit groupe de participants « Primo » (n = 15 sur 150) qui avaient des niveaux d'inflammation similaires à ceux de la majorité des contrôles non infectés par le VIH, et inférieurs à ceux des autres participants « Primo ». Ce profil moins inflammatoire ne s'expliquait pas par une meilleure reconstitution immunitaire ou un niveau plus faible de réplication virale résiduelle, ni par une moindre fréquence de cofacteurs d'inflammation non liés au VIH (tabagisme, consommation d'alcool ou surpoids). En revanche, ces 15 participants avaient des caractéristiques immunovirologiques (nombre de CD4, ratio CD4/CD8, ARN VIH et ADN VIH total) d'emblée très favorables en primo-infection. Comparés aux autres participants « Primo », ils semblaient également avoir des niveaux plus faibles pour plusieurs marqueurs inflammatoires mesurés en primo-infection. Cette observation suggère qu'une inflammation persistante sous traitement s'expliquerait par un terrain inflammatoire individuel d'emblée plus important en primo-infection, voire présent avant même l'acquisition du VIH. Il pourrait être lié à des caractéristiques du virus ou des facteurs propres à l'hôte, notamment génétiques.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence des différences entre les profils inflammatoires des hommes et des femmes « Primo ». Au chapitre IV, parmi les participants « Primo » en succès virologique prolongé, le niveau sous traitement de CD14s, marqueur d'activation

monocytaire et macrophagique également associé à la translocation microbienne, et le niveau d'expression du marqueur de sénescence CD57 par les CD8 totaux étaient respectivement plus élevés et plus faibles chez les femmes que chez les hommes. Au chapitre V, lors de la comparaison à des contrôles non infectés par le VIH, l'IL-6 et le CXCL10 avaient un profil différent selon le sexe. Les niveaux d'IL-6 étaient significativement plus élevés chez les femmes VIH traitées « Primo » comparées aux femmes non VIH « Cohvac », tandis qu'aucune différence selon le statut VIH n'était observée chez les hommes ; inversement les niveaux de CXCL10 étaient significativement plus élevés chez les hommes « Primo » comparés aux hommes non VIH « Cohvac » et « Ipergay », tandis qu'aucune différence n'était observée chez les femmes. Ces résultats incitent donc à évaluer les marqueurs d'inflammation, d'activation immunitaire et d'immunosénescence séparément chez les hommes et les femmes.

Enfin, et de manière générale, l'importance clinique des différences observées sur les marqueurs inflammatoires entre participants sous traitement ARV et participants non infectés par le VIH reste difficile à apprécier, et nécessite d'être discutée au regard des profils de morbidités. Dans ce sens, les travaux de l'étude BASIHC présentés au chapitre V pourront être approfondis par l'analyse des événements de santé recueillis dans les cohortes PRIMO, COHVAC et l'essai IPERGAY.

2. PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

L'étude BASIHC présentée au chapitre V surmontait une limite générale des travaux publiés jusqu'ici, à savoir la difficulté à disposer d'un groupe de comparaison approprié pour caractériser l'inflammation persistante sous traitement ARV efficace, et plus généralement pour évaluer l'état de santé des PVVIH. La caractérisation de l'état de santé d'une population nécessite de prendre en compte de manière adéquate les facteurs de risque classiques de comorbidités, comme le poids, l'IMC, le tabagisme, l'alcool, les paramètres métaboliques, l'hypertension artérielle mais aussi des caractéristiques sociodémographiques et économiques qui n'ont pu être considérées dans cette thèse. Les PVVIH constituent une population hétérogène. Les comorbidités dont souffrent les PVVIH et qui altèrent progressivement leur état de santé, associées à des conditions de vie hétérogènes, pourraient entraîner ou aggraver avec le temps les inégalités de santé entre les différents groupes de PVVIH, par rapport à la population générale. Récemment, les résultats de l'étude COBRA, menée au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, indiquaient que les PVVIH sous traitement efficace présenteraient un « *age advancement* » – défini comme la différence entre l'âge chronologique et un âge biologique, estimé par un algorithme calculé à partir de dix biomarqueurs – plus important que des témoins non infectés par le VIH ayant des caractéristiques sociodémographiques et comportementales comparables et recrutés dans des centres de santé sexuelle et des groupes communautaires ciblés (De Francesco *et al.*, 2018 ; De Francesco *et al.*, 2019). Par ailleurs, les inégalités sociales s'entrecroisent également avec les inégalités liées au sexe, au genre, et à l'origine géographique ; ce pan des inégalités sociales n'a pas été abordé dans le présent manuscrit.

En France, quasiment aucune étude n'a permis d'évaluer si, à situation sociale comparable, l'état de santé des PVVIH, notamment des personnes ayant une infection virologiquement et immunologiquement contrôlée, est le même que celui de la population générale. Pour ce faire, est en cours dans notre équipe l'étude JASMIN visant à inclure dans la cohorte généraliste CONSTANCES des patients infectés par le VIH-1 suivis dans la cohorte ANRS PRIMO. Le suivi dans CONSTANCES comprend l'administration d'un auto-questionnaire annuel et un bilan de santé complet réalisé en centre de santé tous les cinq ans. Cette co-inclusion permettra d'enrichir la cohorte PRIMO de données non recueillies en routine : données de santé, caractéristiques sociodémographiques, statut et situation sociale, facteurs professionnels, comportements. D'autre part, elle permettra de comparer l'apparition et l'évolution au cours du temps des anomalies biologiques pour des paramètres généraux de santé (poids, IMC, tension artérielle, marqueurs métaboliques, marqueurs de la fonction rénale, formule sanguine) et des différentes comorbidités cliniques entre participants infectés et

participants non infectés par le VIH-1, suivis avec la même méthodologie dans CONSTANCES, en prenant en compte l'âge, l'origine géographique, le contrôle immunovirologique de l'infection par le VIH sous traitement ainsi que les conditions socioéconomiques et les comportements individuels. Le grand nombre de participants inclus dans CONSTANCES permettra de réunir des effectifs importants pour des groupes minoritaires en population générale mais surreprésentés en population VIH : HSH et personnes originaires d'Afrique sub-Saharienne notamment.

RÉFÉRENCES

- Achhra A.C., Amin J., Law M.G., *et al.* (2010) Immunodeficiency and the risk of serious clinical endpoints in a well studied cohort of treated HIV-infected patients. *AIDS* 24(12), 1877–1886
- Althoff K.N., McGinnis K.A., Wyatt C.M., *et al.* (2015) Comparison of Risk and Age at Diagnosis of Myocardial Infarction, End-Stage Renal Disease, and Non-AIDS-Defining Cancer in HIV-Infected Versus Uninfected Adults. *Clin. Infect. Dis.* 60(4), 627-638
- Ananworanich J., Schuetz A., Vandergeeten C., *et al.* (2012) Impact of Multi-Targeted Antiretroviral Treatment on Gut T Cell Depletion and HIV Reservoir Seeding during Acute HIV Infection. *PLoS ONE* 7(3), e33948
- Ananworanich J., Chomont N., Eller L.A., *et al.* (2016) HIV DNA Set Point is Rapidly Established in Acute HIV Infection and Dramatically Reduced by Early ART. *EBioMedicine* 11, 68-72
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) (2015) Sex differences in overall and cause-specific mortality among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in Europe, Canada and the US. *Antivir. Ther.* 20(1), 21-28
- Avettand-Fenoël V., Chaix M.-L., Blanche S., *et al.* (2009) LTR real-time PCR for HIV-1 DNA quantitation in blood cells for early diagnosis in infants born to seropositive mothers treated in HAART area (ANRS CO 01). *J. Med. Virol.* 81(2), 217-223
- Avettand-Fenoël V., Hocqueloux L., Ghosn J., *et al.* (2016) Total HIV-1 DNA, a Marker of Viral Reservoir Dynamics with Clinical Implications. *Clin. Microbiol. Rev.* 29(4), 859-880
- Baker J.V., Peng G., Rapkin J., *et al.* (2008) CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 22(7), 841–848
- Baker J.V., Sharma S., Grund B., *et al.* (2017) Systemic Inflammation, Coagulation, and Clinical Risk in the START Trial. *Open Forum Infect. Dis.* 4(4), ofx262
- Balagopal A., Asmuth D.M., Yang W.-T., *et al.* (2015) Pre-cART Elevation of CRP and CD4+ T-Cell Immune Activation Associated With HIV Clinical Progression in a Multinational Case–Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 70(2), 163–171
- Barber T.J., Geretti A.M., Anderson J., *et al.* (2011) Outcomes in the first year after initiation of first-line HAART among heterosexual men and women in the UK CHIC Study. *Antivir. Ther.* 16(6), 805-814
- Bastard J.-P., Fellahi S., Couffignal C., *et al.* (2015) Increased systemic immune activation and inflammatory profile of long-term HIV-infected ART-controlled patients is related to personal factors, but not to markers of HIV infection severity. *J. Antimicrob. Chemother.* 70(6), 1816-24
- Blanco J.R., Jarrin I., Pérez-Elías M.J., *et al.* (2016) Combined effect of sex and age in response to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Antivir. Ther.* 22(1), 21-29
- Blankson J.N., Persaud D., Siliciano R.F. (2002) The Challenge of Viral Reservoirs in HIV-1 Infection. *Annu. Rev. Med.* 53(1), 557-593

- Booiman T., Wit F.W., Maurer I., *et al.* (2017) High Cellular Monocyte Activation in People Living With Human Immunodeficiency Virus on Combination Antiretroviral Therapy and Lifestyle-Matched Controls Is Associated With Greater Inflammation in Cerebrospinal Fluid. *Open Forum Infect. Dis.* 4(3), ofx108
- Bottasso Arias N.M., García M., Bondar C., *et al.* (2015) Expression Pattern of Fatty Acid Binding Proteins in Celiac Disease Enteropathy. *Mediators Inflamm.* 2015, 738563
- Boulware D.R., Hullsiek K.H., Puroton C.E., *et al.* (2011) Higher Levels of CRP, D-dimer, IL-6, and Hyaluronic Acid Before Initiation of Antiretroviral Therapy (ART) Are Associated With Increased Risk of AIDS or Death. *J. Infect. Dis.* 203(11), 1637-1646
- Burdo T.H., Lo J., Abbara S., *et al.* (2011) Soluble CD163, a Novel Marker of Activated Macrophages, Is Elevated and Associated With Noncalcified Coronary Plaque in HIV-Infected Patients. *J. Infect. Dis.* 204(8), 1227-1236
- Buzon M.J., Martin-Gayo E., Pereyra F., *et al.* (2014) Long-Term Antiretroviral Treatment Initiated at Primary HIV-1 Infection Affects the Size, Composition, and Decay Kinetics of the Reservoir of HIV-1-Infected CD4 T Cells. *J. Virol.* 88(17), 10056-10065
- Caby F. (2017) CD4/CD8 ratio restoration in long-term treated HIV-1-infected individuals: Incidence and determinants. *AIDS* 31(12), 1685-1695
- Cacoub P., Dabis F., Costagliola D., *et al.* (2015) Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver Int.* 35(1), 65-70
- Calvet G.A., Velasque L., Luz P.M., *et al.* (2014) Absence of Effect of Menopause Status at Initiation of First-Line Antiretroviral Therapy on Immunologic or Virologic Responses: A Cohort Study from Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS ONE* 9(2), e89299
- Castilho J.L., Melekhin V.V., Sterling T.R. (2014) Sex Differences in HIV Outcomes in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: A Systematic Review. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 30(5), 446-456
- Castilho J.L., Turner M., Shepherd B.E., *et al.* (2019) CD4/CD8 Ratio and CD4 Nadir Predict Mortality Following Noncommunicable Disease Diagnosis in Adults Living with HIV. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 35(10), 960-967
- Centers for Disease Control and Prevention (2018) Diagnoses of HIV infection among adults aged 50 years and older in the United States and dependent areas, 2011–2016. *HIV Surveillance Supplemental Report* 23(5)
- Chen T.-Y., Ding E.L., Seage G.R., Kim A.Y. (2009) Meta-Analysis: Increased Mortality Associated with Hepatitis C in HIV-Infected Persons Is Unrelated to HIV Disease Progression. *Clin. Infect. Dis.* 49(10), 1605-1615
- Chéret A., Bacchus-Souffan C., Avettand-Fenoël V., *et al.* (2015) Combined ART started during acute HIV infection protects central memory CD4+ T cells and can induce remission. *J. Antimicrob. Chemother.* 70(7), 2108-2120

- Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M., *et al.* (2011) Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N. Engl. J. Med.* 365(6), 493-505
- Collazos J., Asensi V., Cartón J.A. (2007) Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS* 21(7), 835-843
- Conley L.J., Bush T.J., Rupert A.W., *et al.* (2015) Obesity is associated with greater inflammation and monocyte activation among HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy. *AIDS* 29(16), 2201-2207
- Crowell T.A., Phanuphak N., Pinyakorn S., *et al.* (2016) Virologic failure is uncommon after treatment initiation during acute HIV infection. *AIDS* 30(12), 1943-1950
- Currier J., Bridge D.A., Hagins D., *et al.* (2010) Sex-Based Outcomes of Darunavir–Ritonavir Therapy: The GRACE (Gender, Race, and Clinical Experience) Study. *Ann. Intern. Med.* 153(6), 349-357
- Cuzin L., Pugliese P., Sauné K., *et al.* (2015) Levels of intracellular HIV-DNA in patients with suppressive antiretroviral therapy. *AIDS* 29(13), 1665–1671
- d’Arminio Monforte A., Anderson J., Oleczak A. (2013) What do we know about antiretroviral treatment of HIV in women? *Antivir. Ther.* 18(Suppl 2), 27-34
- Davy-Mendez T., Napravnik S., Zakharova O., *et al.* (2018) Acute HIV Infection and CD4/CD8 Ratio Normalization After Antiretroviral Therapy Initiation. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 79(4), 510-518
- De Francesco D., Wit F.W., Cole J.H., *et al.* (2018) The ‘COMorBidity in Relation to AIDS’ (COBRA) cohort: Design, methods and participant characteristics. *PLoS ONE* 13(3), e0191791
- De Francesco D., Wit F.W., Bürkle A., *et al.* (2019) Do people living with HIV experience greater age advancement than their HIV-negative counterparts? *AIDS* 33(2), 259-268
- Deeks S.G. (2004) Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood* 104(4), 942-947
- Deeks S.G. (2011) HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annu. Rev. Med.* 62(1), 141-155
- Delfraissy J.F. (2002) Groupe des Experts «Prise en charge des personnes infectées par le VIH». [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Sida_-_Rapport_2002.pdf] (consulté le 11/07/2017).
- Desquilbet L., Jacobson L.P., Fried L.P., *et al.* (2007) HIV-1 Infection Is Associated With an Earlier Occurrence of a Phenotype Related to Frailty. *J. Gerontol. Ser. A* 62(11), 1279-1286
- Duprez D.A., Neuhaus J., Kuller L.H., *et al.* (2012) Inflammation, Coagulation and Cardiovascular Disease in HIV-Infected Individuals. *PLoS ONE* 7(9), e44454

- Durier C., Desaint C., Launay O. (2018) Social and Behavioral Consequences of Participation in HIV Preventive Vaccine Trials in the ANRS COHVAC Cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 79(Suppl 1), S37-S50
- Edelman E.J., Tetrault J.M., Fiellin D.A. (2014) Substance Use in Older HIV-Infected Patients. *Curr. Opin. HIV AIDS* 9(4), 317-324
- El Kamari V., Moser C., Hileman C.O., *et al.* (2019a) Lower Pretreatment Gut Integrity Is Independently Associated With Fat Gain on Antiretroviral Therapy. *Clin. Infect. Dis.* 68(8), 1394-1401
- El Kamari V., Sattar A., Mccomsey G.A. (2019b) Brief Report: Gut Structural Damage: an Ongoing Process in Chronically Untreated HIV Infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 80(2), 242-245
- Fardet L., Mary-Krause M., Heard I., Partisani M., Costagliola D. (2006) Influence of gender and HIV transmission group on initial highly active antiretroviral therapy prescription and treatment response. *HIV Med.* 7(8), 520-529
- Fidler S., Olson A.D., Bucher H.C., *et al.* (2017) Virological Blips and Predictors of Post Treatment Viral Control After Stopping ART Started in Primary HIV Infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 74(2), 126-133
- Fiebig E.W., Wright D.J., Rawal B.D., *et al.* (2003) Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 17(13), 1871-1879
- Fitch K.V., Srinivasa S., Abbara S., *et al.* (2013) Noncalcified Coronary Atherosclerotic Plaque and Immune Activation in HIV-Infected Women. *J. Infect. Dis.* 208(11), 1737-1746
- Fletcher C.V., Jiang H., Brundage R.C., *et al.* (2004) Sex-based differences in saquinavir pharmacology and virologic response in AIDS Clinical Trials Group Study 359. *J. Infect. Dis.* 189(7), 1176-1184
- Fourati S., Flandre P., Calin R., *et al.* (2014) Factors associated with a low HIV reservoir in patients with prolonged suppressive antiretroviral therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 69(3), 753-756
- Friis-Møller N., Weber R., Reiss P., *et al.* (2003) Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 17(8), 1179-1193
- Gandhi M., Bacchetti P., Miotti P., *et al.* (2002) Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? *Clin. Infect. Dis.* 35(3), 313-322
- Gandhi R.T., Spritzler J., Chan E., *et al.* (2006) Effect of Baseline- and Treatment-Related Factors on Immunologic Recovery After Initiation of Antiretroviral Therapy in HIV-1-Positive Subjects: Results From ACTG 384. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 42(4), 426-434

- Gandhi R.T., McMahon D.K., Bosch R.J., *et al.* (2017) Levels of HIV-1 persistence on antiretroviral therapy are not associated with markers of inflammation or activation. *PLoS Pathog.* 13(4), e1006285
- Gazzola L., Tincati C., Bellistré G.M., d'Arminio Monforte A., Marchetti G. (2009) The Absence of CD4+ T Cell Count Recovery Despite Receipt of Virologically Suppressive Highly Active Antiretroviral Therapy: Clinical Risk, Immunological Gaps, and Therapeutic Options. *Clin. Infect. Dis.* 48(3), 328-337
- Giorgi J.V., Liu Z., Hultin L.E., *et al.* (1993) Elevated levels of CD38+ CD8+ T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+ T cell levels: results of 6 years of follow-up. The Los Angeles Center, Multicenter AIDS Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 6(8), 904-912
- Giorgi J.V., Hultin L.E., McKeating J.A., *et al.* (1999) Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J. Infect. Dis.* 179(4), 859-870
- Goujard C., Bonarek M., Meyer L., *et al.* (2006) CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin. Infect. Dis.* 42(5), 709–715
- Goulder P.J.R., Walker B.D. (2012) HIV and HLA Class I: an evolving relationship. *Immunity* 37(3), 426-440
- Gras L., May M., Ryder L.P., *et al.* (2019) Determinants of Restoration of CD4 and CD8 Cell Counts and Their Ratio in HIV-1–Positive Individuals With Sustained Virological Suppression on Antiretroviral Therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 80(3), 292-300
- Green T.C., Kershaw T., Lin H., *et al.* (2010) Patterns of drug use and abuse among aging adults with and without HIV: A latent class analysis of a US Veteran cohort. *Drug Alcohol Depend.* 110(3), 208-220
- Greenacre M., Blasius J. (2006) Multiple Correspondence Analysis and Related Methods. CRC Press. 608p
- Greig J.M., Anderson J. (2014) Optimizing antiretroviral therapy for women living with HIV: *Curr. Opin. Infect. Dis.* 27(1), 46-52
- Grund B., Baker J.V., Deeks S.G., *et al.* (2016) Relevance of Interleukin-6 and D-Dimer for Serious Non-AIDS Morbidity and Death among HIV-Positive Adults on Suppressive Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE* 11(5), e0155100
- Guaraldi G., Orlando G., Zona S., *et al.* (2011) Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *Clin. Infect. Dis.* 53(11), 1120-1126
- Gutierrez M.D.M., Mateo M.G., Vidal F., Domingo P. (2019) Does choice of antiretroviral drugs matter for inflammation? *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 12(5), 389-396

- Hamlyn E., Stöhr W., Cooper D.A., *et al.* (2015) The effect of short-course antiretroviral therapy initiated in primary HIV-1 infection on interleukin-6 and D-dimer levels: *AIDS* 29(11), 1355-1361
- Han W.M., Apornpong T., Kerr S.J., *et al.* (2018) CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. *AIDS Res. Ther.* 15(1), 13
- Helleberg M., May M.T., Ingle S.M., *et al.* (2015) Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS* 29(2), 221-229
- Hema M.N., Ferry T., Dupon M., *et al.* (2016) Low CD4/CD8 Ratio Is Associated with Non AIDS-Defining Cancers in Patients on Antiretroviral Therapy: ANRS CO8 (Aproco/Copilote) Prospective Cohort Study. *PLoS ONE* 11(8), e0161594
- Hocqueloux L., Avettand-Fenoël V., Jacquot S., *et al.* (2013) Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J. Antimicrob. Chemother.* 68(5), 1169-1178
- Hughes R.A., Sterne J. a. C., Walsh J., *et al.* (2011) Long-term trends in CD4 cell counts and impact of viral failure in individuals starting antiretroviral therapy: UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) study. *HIV Med.* 12(10), 583-593
- Hunt P.W., Deeks S.G., Rodriguez B., *et al.* (2003) Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS* 17(13), 1907-1915
- Hunt P.W., Cao H.L., Muzoora C., *et al.* (2011) Impact of CD8+ T-cell activation on CD4+ T-cell recovery and mortality in HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. *AIDS* 25(17), 2123-2131
- Hunt P.W., Sinclair E., Rodriguez B., *et al.* (2014) Gut Epithelial Barrier Dysfunction and Innate Immune Activation Predict Mortality in Treated HIV Infection. *J. Infect. Dis.* 210(8), 1228-1238
- Hunt P.W., Lee S.A., Siedner M.J. (2016) Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection. *J. Infect. Dis.* 214(Suppl 2), S44-S50
- Jain V., Hartogensis W., Bacchetti P., *et al.* (2013) Antiretroviral Therapy Initiated Within 6 Months of HIV Infection Is Associated With Lower T-Cell Activation and Smaller HIV Reservoir Size. *J. Infect. Dis.* 208(8), 1202-1211
- Jarrin I., Geskus R., Bhaskaran K., *et al.* (2008) Gender Differences in HIV Progression to AIDS and Death in Industrialized Countries: Slower Disease Progression Following HIV Seroconversion in Women. *Am. J. Epidemiol.* 168(5), 532-540
- Justice A., McGinnis K., Skanderson M., *et al.* (2010) Towards a combined prognostic index for survival in HIV infection: the role of 'non-HIV' biomarkers. *HIV Med.* 11(2), 143-151

- Justice A.C., Freiberg M.S., Tracy R., *et al.* (2012) Does an Index Composed of Clinical Data Reflect Effects of Inflammation, Coagulation, and Monocyte Activation on Mortality Among Those Aging With HIV? *Clin. Infect. Dis.* 54(7), 984-994
- Justice A.C., Erlandson K.M., Hunt P.W., *et al.* (2018) Can Biomarkers Advance HIV Research and Care in the Antiretroviral Therapy Era? *J. Infect. Dis.* 217(4), 521-528
- Kalayjian R.C., Machezano R.N., Rizk N., *et al.* (2010) Pretreatment Levels of Soluble Cellular Receptors and Interleukin-6 Are Associated with HIV Disease Progression in Subjects Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy. *J. Infect. Dis.* 201(12), 1796-1805
- Kassutto S., Maghsoudi K., Johnston M.N., *et al.* (2006) Longitudinal Analysis of Clinical Markers following Antiretroviral Therapy Initiated during Acute or Early HIV Type 1 Infection. *Clin. Infect. Dis.* 42(7), 1024-1031
- Kiselinova M., Spiegelaere W.D., Buzon M.J., *et al.* (2016) Integrated and Total HIV-1 DNA Predict Ex Vivo Viral Outgrowth. *PLoS Pathog.* 12(3), e1005472
- Kooij K.W., Wit F.W.N.M., Booiman T., *et al.* (2016) Cigarette Smoking and Inflammation, Monocyte Activation, and Coagulation in HIV-Infected Individuals Receiving Antiretroviral Therapy, Compared With Uninfected Individuals. *J. Infect. Dis.* 214(12), 1817-1821
- Kourtis A.P., Wiener J., King C.C., *et al.* (2017) Effect of Pregnancy on Response to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected African Women. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 74(1), 38-43
- Krastinova E., Seng R., Yeni P., *et al.* (2013) 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* 8(8), e71473
- Krastinova E., Lecuroux C., Leroy C., *et al.* (2015) High Soluble CD14 Levels at Primary HIV-1 Infection Predict More Rapid Disease Progression. *J. Infect. Dis.* 212(6), 909-913
- Krebs S.J., Slike B.M., Sithinamsuwan P., *et al.* (2016) Sex differences in soluble markers vary before and after the initiation of antiretroviral therapy in chronically HIV-infected individuals. *AIDS* 30(10), 1533-1542
- Kuller L.H., Tracy R., Belloso W., *et al.* (2008) Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection. *PLoS Med.* 5(10), e203
- Laanani M., Ghosn J., Essat A., *et al.* (2015) Impact of the Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy During Primary HIV-1 Infection on the Decay of Cell-Associated HIV-DNA. *Clin. Infect. Dis.* 60(11), 1715-1721
- Le T., Wright E.J., Smith D.M., *et al.* (2013) Enhanced CD4+ T-Cell Recovery with Earlier HIV-1 Antiretroviral Therapy. *N. Engl. J. Med.* 368(3), 218-230
- Lee J.S., Tato C.M., Joyce-Shaikh B., *et al.* (2015) IL-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. *Immunity* 43(4), 727-738

- Leroy F., Trinquart L. (2010) Extensions du test du logrank aux données censurées par intervalle. 42èmes Journées de Statistique, Marseille, France. [<https://hal.inria.fr/inria-00494727>] (consulté le 28/02/2020).
- Lewden C., Bouteloup V., Wit S.D., *et al.* (2012) 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. *Int. J. Epidemiol.* 41(2), 433-445
- Li J.Z., Etemad B., Ahmed H., *et al.* (2016) The Size of the Expressed HIV Reservoir Predicts Timing of Viral Rebound after Treatment Interruption. *AIDS* 30(3), 343-353
- Liovat A.-S., Rey-Cuillé M.-A., Lécuroux C., *et al.* (2012) Acute Plasma Biomarkers of T Cell Activation Set-Point Levels and of Disease Progression in HIV-1 Infection. *PLoS ONE* 7(10), e46143
- Lo Re V. (2017) Extrahepatic Complications of Hepatitis C Virus Infection in HIV and the Impact of Successful Antiviral Treatment. *Clin. Infect. Dis.* 64(4), 498-500
- Lu W., Mehraj V., Vyboh K., *et al.* (2015) CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *J. Int. AIDS Soc.* 18(1), 20052
- M. M. Addo, Altfeld M. (2014) Sex-Based Differences in HIV Type 1 Pathogenesis. *J. Infect. Dis.* 209(Suppl 3), S86-S92
- Maini M.K., Gilson R.J., Chavda N., *et al.* (1996) Reference ranges and sources of variability of CD4 counts in HIV-seronegative women and men. *Genitourin. Med.* 72(1), 27-31
- Malaza A., Mossong J., Bärnighausen T., Viljoen J., Newell M.-L. (2013) Population-Based CD4 Counts in a Rural Area in South Africa with High HIV Prevalence and High Antiretroviral Treatment Coverage. *PLoS ONE* 8(7), e70126
- Malta M., Strathdee S.A., Magnanini M.M.F., Bastos F.I. (2008) Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review. *Addiction* 103(8), 1242-1257
- Marcus J.L., Chao C.R., Leyden W.A., *et al.* (2016) Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 73(1), 39-46
- Marcus J.L., Leyden W., Anderson A.N., *et al.* (2020) Increased overall life expectancy but not comorbidity-free years for people with HIV. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) Boston, Massachusetts
- Marin B., Thiébaud R., Bucher H.C., *et al.* (2009) Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 23(13), 1743-1753
- Markowitz M., Evering T.H., Garmon D., *et al.* (2014) A Randomized Open-Label Study of Three- versus Five-Drug Combination Antiretroviral Therapy in Newly HIV-1 Infected Individuals. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 66(2), 140-147

- Maskew M., Brennan A.T., Westreich D., *et al.* (2013) Gender Differences in Mortality and CD4 Count Response Among Virally Suppressed HIV-Positive Patients. *J. Womens Health* 22(2), 113-120
- Mathad J.S., Gupte N., Balagopal A., *et al.* (2016) Sex-related Differences in Inflammatory and Immune Activation Markers before and after combined Antiretroviral Therapy Initiation. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 73(2), 123-129
- Mave V., Erlandson K.M., Gupte N., *et al.* (2016) Inflammation and Change in Body Weight With Antiretroviral Therapy Initiation in a Multinational Cohort of HIV-Infected Adults. *J. Infect. Dis.* 214(1), 65-72
- May M., Gompels M., Delpech V., *et al.* (2011) Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ* 343, d6016
- May M.T., Gompels M., Delpech V., *et al.* (2014) Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS* 28(8), 1193-1202
- Mc Donald J.F., Moffitt R.A. (1980) The Uses of Tobit Analysis. *The Review of Economics and Statistics* 62(2), 318-321
- McComsey G.A., Kitch D., Sax P.E., *et al.* (2014) Associations of Inflammatory Markers with AIDS and non-AIDS Clinical Events after Initiation of Antiretroviral Therapy: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 65(2), 167-174
- McMichael A.J., Borrow P., Tomaras G.D., Goonetilleke N., Haynes B.F. (2010) The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat. Rev. Immunol.* 10(1), 11-23
- Meditz A.L., MaWhinney S., Allshouse A., *et al.* (2011) Sex, Race, and Geographic Region Influence Clinical Outcomes Following Primary HIV-1 Infection. *J. Infect. Dis.* 203(4), 442-451
- Medzhitov R. (2008) Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454(7203), 428-435
- Meier A., Chang J.J., Chan E.S., *et al.* (2009) Sex differences in the TLR-mediated response of pDCs to HIV-1 are associated with higher immune activation in infected women. *Nat. Med.* 15(8), 955-959
- Mellors J.W., Muñoz A., Giorgi J.V., *et al.* (1997) Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann. Intern. Med.* 126(12), 946-954
- Michel L., Carrieri M.P., Fugon L., *et al.* (2010) Harmful alcohol consumption and patterns of substance use in HIV-infected patients receiving antiretrovirals (ANRS-EN12-VESPA Study): relevance for clinical management and intervention. *AIDS Care* 22(9), 1136-1145

- Mimiaga M.J., Reisner S.L., Grasso C., *et al.* (2013) Substance Use Among HIV-Infected Patients Engaged in Primary Care in the United States: Findings From the Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems Cohort. *Am. J. Public Health* 103(8), 1457-1467
- Molina J.-M., Capitant C., Spire B., *et al.* (2015) On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N. Engl. J. Med.* 373(23), 2237-2246
- Moore A.L., Kirk O., Johnson A.M., *et al.* (2003) Virologic, Immunologic, and Clinical Response to Highly Active Antiretroviral Therapy: the Gender Issue Revisited. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 32(4), 452-461
- Moore R.D., Keruly J.C. (2007) CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin. Infect. Dis.* 44(3), 441-446
- Morlat P. (2013) Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf] (consulté le 23/04/2019).
- Morlat P. (2017) Co-infections par les virus des hépatites (mai 2017). Dans : Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du Pr. Phillippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/07/experts-vih_co-infections.pdf] (consulté le 13/09/2019).
- Morlat P. (2018) Initiation d'un premier traitement antirétroviral (avril 2018). Dans : Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du Pr. Phillippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_epidemie.pdf] (consulté le 23/04/2019).
- Mussini C., Lorenzini P., Cozzi-Lepri A., *et al.* (2015) CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2(3), e98-e106
- Neuhaus J., Jacobs, Jr D.R., Baker J.V., *et al.* (2010) Markers of Inflammation, Coagulation, and Renal Function Are Elevated in Adults with HIV Infection. *J. Infect. Dis.* 201(12), 1788-1795
- Nicastrì E., Angeletti C., Palmisano L., *et al.* (2005) Gender differences in clinical progression of HIV-1-infected individuals during long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 19(6), 577-583
- Nicastrì E., Leone S., Angeletti C., *et al.* (2007) Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* 60(4), 724-732
- Nikolopoulou G.K., Paraskevis D., Hatzitheodorou E., *et al.* (2009) Impact of Hepatitis B Virus Infection on the Progression of AIDS and Mortality in HIV-Infected Individuals: A Cohort Study and Meta-Analysis. *Clin. Infect. Dis.* 48(12), 1763-1771

- Novelli S., Lécuroux C., Avettand-Fenoël V., *et al.* (2018) Long-term Therapeutic Impact of the Timing of Antiretroviral Therapy in Patients Diagnosed With Primary Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *Clin. Infect. Dis.* 66(10), 1519-1527
- Operskalski E.A., Kovacs A. (2011) HIV/HCV Co-infection: Pathogenesis, Clinical Complications, Treatment, and New Therapeutic Technologies. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 8(1), 12-22
- Pantaleo G., Graziosi C., Fauci A.S. (1993) The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 328(5), 327-335
- Park L.S., Hernández-Ramírez R.U., Silverberg M.J., Crothers K., Dubrow R. (2016) Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a meta-analysis. *AIDS* 30(2), 273-291
- Pathai S., Bajillan H., Landay A.L., High K.P. (2014) Is HIV a Model of Accelerated or Accentuated Aging? *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 69(7), 833-842
- Patterson K.B., Cohn S.E., Uyanik J., *et al.* (2009) Treatment Responses in Antiretroviral Treatment (ART) Naïve Pre- and Post-menopausal HIV-infected Women: An Analysis from ACTG Studies. *Clin. Infect. Dis.* 49(3), 473-476
- Pelsers M.M.A.L., Namiot Z., Kisielewski W., *et al.* (2003) Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin. Biochem.* 36(7), 529-535
- Peterson T.E., Baker J.V. (2019) Assessing inflammation and its role in comorbidities among persons living with HIV: *Curr. Opin. Infect. Dis.* 32(1), 8-15
- Prins M., Meyer L., Hessel N.A. (2005) Sex and the course of HIV infection in the pre- and highly active antiretroviral therapy eras. *AIDS* 19(4), 357-370
- Prodger J.L., Lai J., Reynolds S.J., *et al.* (2017) Reduced Frequency of Cells Latently Infected With Replication-Competent Human Immunodeficiency Virus-1 in Virally Suppressed Individuals Living in Rakai, Uganda. *Clin. Infect. Dis.* 65(8), 1308-1315
- Rachas A., Warszawski J., Chenadec J.L., *et al.* (2013) Does pregnancy affect the early response to cART? *AIDS* 27(3), 357-367
- Rajasuriar R., Wright E., Lewin S.R. (2015) Impact of antiretroviral therapy (ART) timing on chronic immune activation/inflammation and end-organ damage: *Curr. Opin. HIV AIDS* 10(1), 35-42
- Rasmussen L.D., Helleberg M., May M.T., *et al.* (2015) Myocardial infarction among Danish HIV-infected individuals: population-attributable fractions associated with smoking. *Clin. Infect. Dis.* 60(9), 1415-1423
- Robb M.L., Eller L.A., Kibuuka H., *et al.* (2016) Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *N. Engl. J. Med.* 374(22), 2120-2130

- Robbins G.K., Spritzler J.G., Chan E.S., *et al.* (2009) Incomplete Reconstitution of T Cell Subsets on Combination Antiretroviral Therapy in the AIDS Clinical Trials Group Protocol 384. *Clin. Infect. Dis.* 48(3), 350-361
- Rodger A.J., Fox Z., Lundgren J.D., *et al.* (2009) Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J. Infect. Dis.* 200(6), 973-983
- Rodger A.J., Lodwick R., Schechter M., *et al.* (2013) Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS* 27(6), 973-979
- Rouzioux C., Hubert J.-B., Burgard M., *et al.* (2005) Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J. Infect. Dis.* 192(1), 46–55
- Ruel T.D., Zandoni B.C., Ssewanyana I., *et al.* (2011) Sex Differences in HIV RNA Level and CD4 Cell Percentage During Childhood. *Clin. Infect. Dis.* 53(6), 592-599
- Rutstein S.E., Ananworanich J., Fidler S., *et al.* (2017) Clinical and public health implications of acute and early HIV detection and treatment: a scoping review. *J. Int. AIDS Soc.* 20(1)
- Sabin C.A. (2013) Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? *BMC Med.* 11(1), 251
- Sainz T., Serrano-Villar S., Díaz L., *et al.* (2013) The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults. *AIDS* 27(9), 1513-1516
- Sandler N.G., Wand H., Roque A., *et al.* (2011) Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *J. Infect. Dis.* 203(6), 780-790
- Sandler N.G., Sereti I. (2014) Can early therapy reduce inflammation? *Curr. Opin. HIV AIDS* 9(1), 72-79
- Santé Publique France (2019) Découvertes de séropositivité VIH et diagnostics de SIDA - France, 2018. Bulletin de santé publique. [<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-sida.-octobre-2019>] (consulté le 10/10/2019).
- Schmid A., Gianella S., von Wyl V., *et al.* (2010) Profound Depletion of HIV-1 Transcription in Patients Initiating Antiretroviral Therapy during Acute Infection. *PLoS ONE* 5(10), e13310
- Schouten J., Wit F.W., Stolte I.G., *et al.* (2014) Cross-sectional Comparison of the Prevalence of Age-Associated Comorbidities and Their Risk Factors Between HIV-Infected and Uninfected Individuals: The AGEHIV Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 59(12), 1787-1797

- Schuetz A., Deleage C., Sereti I., *et al.* (2014) Initiation of ART during Early Acute HIV Infection Preserves Mucosal Th17 Function and Reverses HIV-Related Immune Activation. *PLoS Pathog.* 10(12), e1004543
- Scully E.P. (2018) Sex Differences in HIV Infection. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 15(2), 136-146
- Scully E.P., Gandhi M., Johnston R., *et al.* (2018) Sex-Based Differences in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reservoir Activity and Residual Immune Activation. *J. Infect. Dis.* 219(7), 1084–1094
- Sellier Pierre, Hamet Gwenn, Brun Alexandre, *et al.* (2019) Mortality of People Living with HIV in Paris Area from 2011 to 2015. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*
- Seng R., Goujard C., Desquilbet L., *et al.* (2008) Rapid CD4+ Cell Decrease After Transient cART Initiated During Primary HIV Infection (ANRS PRIMO and SEROCO Cohorts): *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 49(3), 251-258
- Sereti I., Krebs S.J., Phanuphak N., *et al.* (2017) Persistent, Albeit Reduced, Chronic Inflammation in Persons Starting Antiretroviral Therapy in Acute HIV Infection. *Clin. Infect. Dis.* 64(2), 124-131
- Serrano-Villar S., Gutiérrez C., Vallejo A., *et al.* (2013) The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *J. Infect.* 66(1), 57-66
- Serrano-Villar S., Pérez-Elías M.J., Drona F., *et al.* (2014a) Increased Risk of Serious Non-AIDS-Related Events in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy Associated with a Low CD4/CD8 Ratio. *PLoS ONE* 9(1), e85798
- Serrano-Villar S., Sainz T., Lee S.A., *et al.* (2014b) HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. *PLoS Pathog.* 10(5), e1004078
- Serrano-Villar S., Deeks S.G. (2015) CD4/CD8 ratio: an emerging biomarker for HIV. *Lancet HIV* 2(3), e76-e77
- Shuster J.J. (1991) Median follow-up in clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 9(1), 191-192
- Sigel K., Wisnivesky J., Crothers K., *et al.* (2017) Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV* 4(2), e67-e73
- Smit M., Brinkman K., Geerlings S., *et al.* (2015) Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 15(7), 810-818
- Smith C.J., Ryom L., Weber R., *et al.* (2014) Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *The Lancet* 384(9939), 241-248

- Son G., Habermann D., Crowell, Trevor A., *et al.* (2019) Gender and coinfections contribute to immune activation in treated HIV infection Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, Washington
- Soon G. (Greg), Min M., Struble K.A., *et al.* (2012) Meta-Analysis of Gender Differences in Efficacy Outcomes for HIV-Positive Subjects in Randomized Controlled Clinical Trials of Antiretroviral Therapy (2000–2008). *AIDS Patient Care STDs* 26(8), 444-453
- Squires K.E., Johnson M., Yang R., *et al.* (2011) Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. *J. Antimicrob. Chemother.* 66(2), 363-370
- Squires K., Bekker L.-G., Katlama C., *et al.* (2017) Influence of Sex/Gender and Race on Responses to Raltegravir Combined With Tenofovir-Emtricitabine in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus-1 Infected Patients: Pooled Analyses of the STARTMRK and QDMRK Studies. *Open Forum Infect. Dis.* 4(1), ofw047
- Squires K.E., Young B., Santiago L., *et al.* (2017) Response by gender of HIV-1-infected subjects treated with abacavir/lamivudine plus atazanavir, with or without ritonavir, for 144 weeks. *HIV AIDS Auckl* 9, 51-61
- Stacey A.R., Norris P.J., Qin L., *et al.* (2009) Induction of a Striking Systemic Cytokine Cascade prior to Peak Viremia in Acute Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection, in Contrast to More Modest and Delayed Responses in Acute Hepatitis B and C Virus Infections. *J. Virol.* 83(8), 3719-3733
- Stämpfli M.R., Anderson G.P. (2009) How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 9(5), 377-384
- Sterling T.R., Lyles C.M., Vlahov D., *et al.* (1999) Sex Differences in Longitudinal Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Levels among Seroconverters. *J. Infect. Dis.* 180(3), 666-672
- Stirrup O.T., Copas A.J., Phillips A.N., *et al.* (2018) Predictors of CD4 cell recovery following initiation of antiretroviral therapy among HIV-1 positive patients with well-estimated dates of seroconversion. *HIV Med.* 19(3), 184-194
- Taylor B.S., So-Armah K., Tate J.P., *et al.* (2017) HIV and Obesity Comorbidity Increases Interleukin 6 but not Soluble CD14 or D-dimer. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 75(5), 500-508
- TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C., Moh R., *et al.* (2015) A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N. Engl. J. Med.* 373(9), 808-822
- Tenorio A.R., Zheng Y., Bosch R.J., *et al.* (2014) Soluble Markers of Inflammation and Coagulation but Not T-Cell Activation Predict Non-AIDS-Defining Morbid Events During Suppressive Antiretroviral Treatment. *J. Infect. Dis.* 210(8), 1248-1259
- The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) (2008) Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *The Lancet* 372(9635), 293-299

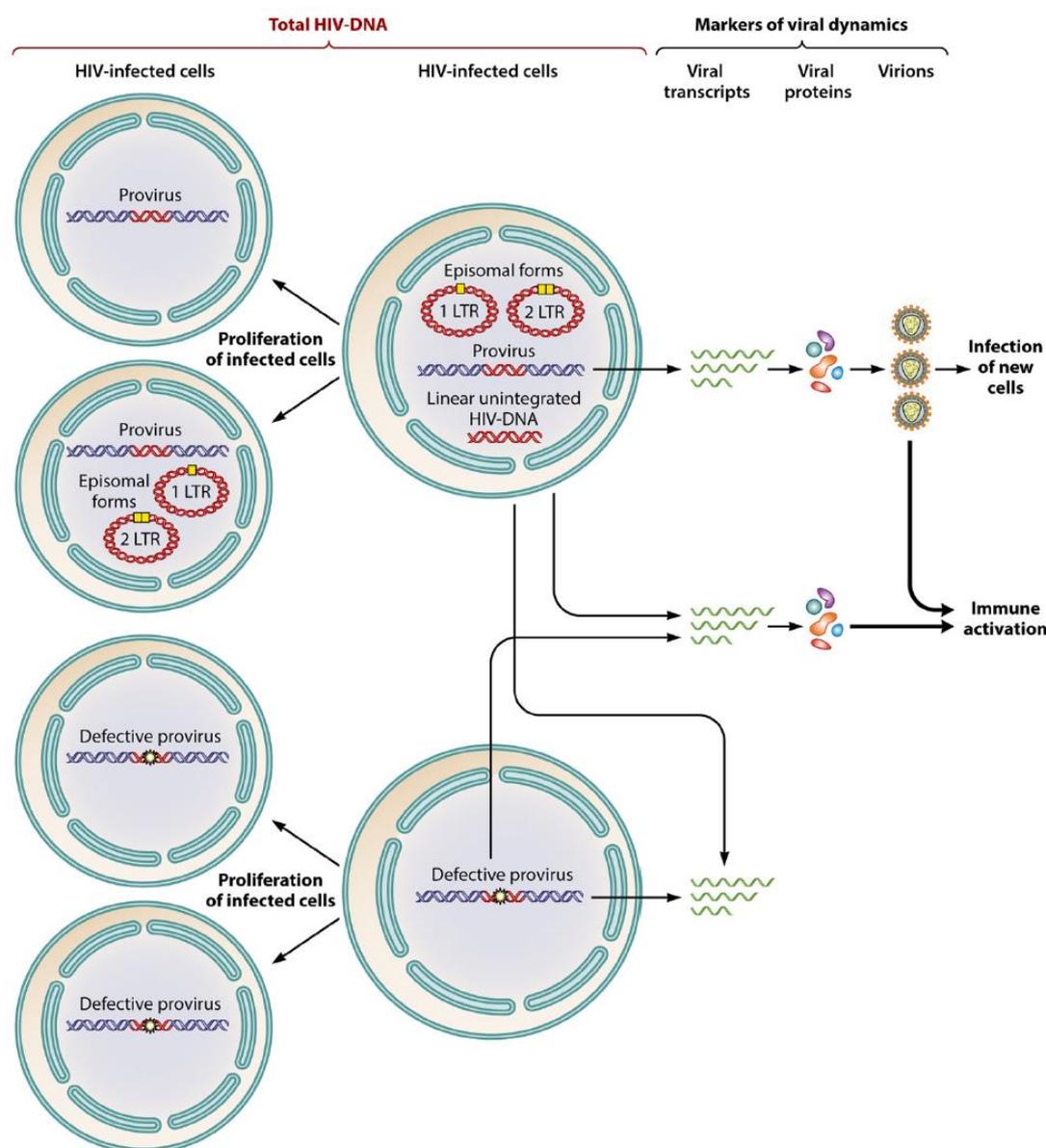
- The INSIGHT START Study Group (2015) Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N. Engl. J. Med.* 373(9), 795-807
- The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord (2012) CD4 Cell Count and the Risk of AIDS or Death in HIV-Infected Adults on Combination Antiretroviral Therapy with a Suppressed Viral Load: A Longitudinal Cohort Study from COHERE. *PLoS Med.* 9(3), e1001194
- The SPARTAC Trial Investigators (2013) Short-Course Antiretroviral Therapy in Primary HIV Infection. *N. Engl. J. Med.* 368(3), 207-217
- The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group (2009) CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N. Engl. J. Med.* 355(22), 2283-2996
- Thornhill J., Inshaw J., Kaleebu P., *et al.* (2016) Brief Report: Enhanced Normalization of CD4/CD8 Ratio With Earlier Antiretroviral Therapy at Primary HIV Infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 73(1), 69-73
- Thorsteinsson K., Ladelund S., Jensen-Fangel S., *et al.* (2012) Impact of gender on response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients: a nationwide population-based cohort study. *BMC Infect. Dis.* 12(1), 293
- Ticona E., Bull M.E., Soria J., *et al.* (2015) Biomarkers of inflammation in HIV-infected Peruvian men and women before and during suppressive antiretroviral therapy. *AIDS* 29(13), 1617-1622
- Tien P.C., Choi A.I., Zolopa A.R., *et al.* (2010) Inflammation and Mortality in HIV-infected Adults: Analysis of the FRAM Study Cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 55(3), 316-322
- Tollerud D.J., Clark J.W., Brown L.M., *et al.* (1989) The influence of age, race, and gender on peripheral blood mononuclear-cell subsets in healthy nonsmokers. *J. Clin. Immunol.* 9(3), 214-222
- Torti C., Prosperi M., Motta D., *et al.* (2012) Factors influencing the normalization of CD4+ T-cell count, percentage and CD4+/CD8+ T-cell ratio in HIV-infected patients on long-term suppressive antiretroviral therapy. *Clin. Microbiol. Infect.* 18(5), 449-458
- Touloumi G., Pantazis N., Babiker A.G., *et al.* (2004) Differences in HIV RNA levels before the initiation of antiretroviral therapy among 1864 individuals with known HIV-1 seroconversion dates. *AIDS* 18(12), 1697-1705
- Tracy L.A., Struble K., Firnhaber C., *et al.* (2018) Age Differences by Sex in Antiretroviral-Naïve Participants: Pooled-Analysis from Randomized Clinical Trials. *J. Assoc. Nurses AIDS Care* 29(3), 371-382
- Trémeaux P., Lenfant T., Boufassa F., *et al.* (2019) Increasing contribution of integrated forms to total HIV DNA in blood during HIV disease progression from primary infection. *EBioMedicine* 41, 455-464

- Triant V.A., Lee H., Hadigan C., Grinspoon S.K. (2007) Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92(7), 2506-2512
- Tron L., Lert F., Spire B., Dray-Spira R., the ANRS-Vespa2 study group (2014) Tobacco Smoking in HIV-Infected versus General Population in France: Heterogeneity across the Various Groups of People Living with HIV. *PLoS ONE* 9(9), e107451
- Turnbull B.W. (1976) The Empirical Distribution Function with Arbitrarily Grouped, Censored and Truncated Data. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.* 38(3), 290-295
- UN Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (2017) Ending AIDS Progress towards the 90–90–90 targets. [http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf] (consulté le 04/08/2018).
- Utay N.S., Hunt P.W. (2016) Role of Immune Activation in Progression to AIDS. *Curr. Opin. HIV AIDS* 11(2), 131-137
- van Benthem B.H.B., Pietro Vernazza, Coutinho R.A., Maria Prins for the European Study (2002) The impact of pregnancy and menopause on CD4 lymphocyte counts in HIV-infected women. *AIDS* 16(6), 919-924
- Vesterbacka J., Nowak P., Barqasho B., *et al.* (2013) Kinetics of Microbial Translocation Markers in Patients on Efavirenz or Lopinavir/r Based Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE* 8(1), e55038
- Vinikoor M.J., Cope A., Gay C.L., *et al.* (2013) Antiretroviral Therapy Initiated During Acute HIV Infection Fails to Prevent Persistent T-Cell Activation: *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 62(5), 505-508
- Wada N., Jacobson L.P., Cohen M., *et al.* (2013) Cause-Specific Life Expectancies After 35 Years of Age for Human Immunodeficiency Syndrome-Infected and Human Immunodeficiency Syndrome-Negative Individuals Followed Simultaneously in Long-term Cohort Studies, 1984–2008. *Am. J. Epidemiol.* 177(2), 116-125
- Wada N.I., Jacobson L.P., Margolick J.B., *et al.* (2015) The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. *AIDS* 29(4), 463-471
- Wada N.I., Bream J.H., Martínez-Maza O., *et al.* (2016) Inflammatory Biomarkers and Mortality Risk Among HIV-Suppressed Men: A Multisite Prospective Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 63(7), 984-990
- Watanabe M., Iwatani Y., Hidaka Y., Mitsuda N., Amino N. (1996) Changes in soluble CD4 and CD8 proteins in healthy pregnant and postpartum women. *Am. J. Reprod. Immunol.* 36(4), 220-227
- Weber R., Ruppik M., Rickenbach M., *et al.* (2013) Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 14(4), 195-207

- Wikby A., Månsson I.A., Johansson B., Strindhall J., Nilsson S.E. (2008) The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20–100 years of age. *Biogerontology* 9(5), 299-308
- Willemsen H.M., van der Horst I.C.C., Nieuwland W., *et al.* (2009) The diagnostic value of soluble CD163 in patients presenting with chest pain. *Clin. Biochem.* 42(16), 1662-1666
- Williams J.P., Hurst J., Stöhr W., *et al.* (2014) HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control. *eLife* 3, e03821
- Wing E.J. (2016) HIV and aging. *Int. J. Infect. Dis.* 53, 61-68
- Winston A., Jose S., Fisher M., *et al.* (2015) Host, disease, and antiretroviral factors are associated with normalization of the CD4:CD8 ratio after initiating antiretroviral therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 136(6), 1682-1685.e1
- World Health Organization (2016) Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1] (consulté le 23/02/2017).
- Yanbaeva D.G., Dentener M.A., Creutzberg E.C., Wesseling G., Wouters E.F.M. (2007) Systemic Effects of Smoking. *Chest* 131(5), 1557-1566
- Ziegler S., Altfeld M. (2016) Sex Differences in HIV-1-mediated immunopathology. *Curr. Opin. HIV AIDS* 11(2), 209-215

ANNEXES

Annexe 1. Formes de latence du VIH



Reproduced with permission from Avettand-Fenoël *et al.* (2016) Total HIV-1 DNA, a Marker of Viral Reservoir Dynamics with Clinical Implications. *Clin. Microbiol. Rev.* 29(4), 859-880. Copyright © 2016 American Society for Microbiology.

Légende : L'ADN VIH total est un marqueur global qui inclut toutes les formes d'ADN VIH pouvant participer à la pathogénèse du VIH. Ces différentes formes peuvent être présentes au sein d'une même cellule.

- Formes intégrées :

Le **provirus** est la forme la plus stable. Il permet la production de virions lors de la réactivation des cellules infectées au repos. Les nouveaux virions peuvent infecter de nouvelles cellules et ainsi disséminer l'infection et étendre le réservoir du VIH.

Le **provirus défectueux**, suite à une suppression ou à une mutation, ne conduit pas à la production de nouveaux virions, mais peut produire des transcrits et des protéines virales sources d'activation immunitaire.

- Formes non intégrées :

La transcription inverse de l'ARN VIH conduit à la formation d'un complexe de pré-intégration composé de l'**ADN VIH double brin** présent initialement sous forme **linéaire**. Cette molécule peut être circularisée sous forme de structures épisomales contenant **une ou deux séquences LTR** (Long Terminal Repeat).

Annexe 2. Étude ACTIPRIM : Article publié dans une revue à comité de lecture (version acceptée)

Novelli S., Lécuroux C., Avettand-Fenoël V., Seng R., Essat A., Morlat P., Viard J.-P., Rouzioux C., Meyer L., Goujard C., (2018). Long-term therapeutic impact of the timing of antiretroviral therapy in patients diagnosed with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin. Infect. Dis.* 66(10), 1519–1527

Long-term therapeutic impact of the timing of ART in patients diagnosed with primary HIV-1 infection

Sophie Novelli,¹ Camille Lécuroux,^{2,3,4} Véronique Avettand-Fenoël,⁵ Rémonie Seng,⁶ Asma Essat,¹ Philippe Morlat,⁷ Jean-Paul Viard,⁸ Christine Rouzioux,⁵ Laurence Meyer,⁶ and Cécile Goujard⁹

¹Inserm, CESP, U1018, Paris-Sud University, Le Kremlin-Bicêtre, France; ²Paris-Sud University, U1184, Le Kremlin-Bicêtre, France; ³CEA, DSV/iMETI, IDMIT, Fontenay-aux-Roses, France; ⁴Inserm U1184, ImVA “Immunology of Chronic Viral Infections and Autoimmune Diseases”, Le Kremlin-Bicêtre, France; ⁵Paris Descartes University, EA 7327, Sorbonne Paris Cité, APHP, Necker Hospital, Virology Department, Paris, France; ⁶Inserm, CESP, U1018, Paris Sud University, APHP, Bicêtre Hospital, Department of Public Health and Epidemiology, Le Kremlin-Bicêtre, France; ⁷Bordeaux University Hospital, Saint André Hospital, Department of Internal Medicine, Bordeaux, France; ⁸Paris Descartes University, EA 7327, Sorbonne Paris Cité, APHP, Hôtel Dieu Hospital, Unit of Therapeutics in Immunology and Infectiology, Paris, France ; and ⁹Inserm, CESP, U1018, Paris Sud University, APHP, Bicêtre Hospital, Department of Internal Medicine, Le Kremlin-Bicêtre, France

Keywords: primary HIV-1 infection; antiretroviral therapy; inflammation; T-cell activation; HIV-DNA

Running title: Long-term follow-up from PHI diagnosis

Correspondence to: Sophie Novelli, Inserm, CESP Equipe 4, Hôpital de Bicêtre, 82 rue du Général Leclerc, 94276 le Kremlin Bicêtre cedex, France, Phone: +33 (0)1 49 59 18 53, Fax: 33 (0)1 49 59 19 81, e-mail: sophie.novelli@inserm.fr

Alternate corresponding author: Cécile Goujard, Service de Médecine interne et d’Immunologie clinique, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94276 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France, Phone: +33 (0)1 45 21 79 32, Fax: +33 (0)1 45 21 79 34, e-mail: cecile.goujard@aphp.fr

Author summary: Antiretroviral therapy initiation during primary HIV-1 infection optimizes long-term HIV reservoir size and accelerates immune reconstitution but leads to similar inflammation marker levels and ultrasensitive viral load than initiation during chronic infection, after a median of 7 years of cART.

ABSTRACT**Background.**

We aimed to determine the consequences of delayed human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection diagnosis by comparing long-term outcomes depending on the time of combination antiretroviral therapy (cART) initiation in patients diagnosed during primary HIV infection (PHI).

Methods.

We selected patients from the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) PRIMO cohort, treated for ≥ 36 months, with sustained HIV RNA < 50 copies/mL: 77 treated within 1 month following PHI diagnosis (immediate ART) and 73 treated > 12 months after infection (deferred ART). We measured inflammatory biomarkers from PHI through the last visit on cART, and CD4⁺ and CD8⁺ T-cell activation and plasma ultrasensitive HIV RNA at the last visit. Inflammation/activation levels were compared with those of uninfected controls. We modeled CD4⁺ count, CD4:CD8 ratio, and HIV DNA dynamics on cART.

Results.

The decrease of HIV DNA levels was more marked in the immediate than deferred ART group, leading to a sustained mean difference of $-0.6 \log_{10}$ copies/ 10^6 peripheral blood mononuclear cells. Immediate ART led to improved CD4⁺ T-cell counts and CD4:CD8 ratios over the first 4 years of cART. At the last visit (median, 82 months), there was no difference between groups in CD4⁺ counts, CD4:CD8 ratio, ultrasensitive HIV RNA, or inflammation/activation marker levels. Long-term suppressive cART failed to normalize inflammation levels, which were not associated with immunovirological markers.

Conclusions.

Antiretroviral therapy initiated during PHI promotes long-term reduction of HIV reservoir size. In patients with sustained virologic suppression, inflammation may be driven by non-HIV-related factors.

INTRODUCTION

International guidelines now recommend universal treatment of HIV-1 infection, as soon as possible [1]. Combination antiretroviral therapy (cART) initiation during PHI reduces infectivity [2] and limits CD4⁺ T-lymphocyte depletion and viral reservoir size, both predictors of progression [3,5–7]. Whether it could reduce, or even normalize, systemic inflammation, microbial translocation and monocyte activation, which are associated with the occurrence of comorbidities in HIV infection [8], is however still debated. It may depend on the earliness of ART initiation, the degree of pre-ART immunodeficiency deficit and the duration of treatment [9]. Besides, only 39% of HIV infections diagnosed in France in 2013 were early (CD4⁺ T-cell count \geq 500 cells/mm³ or during primary HIV infection (PHI)) [10]. Studies comparing effect of continuous ART initiated during PHI *versus* chronic infection are therefore of interest, as they reflect the consequences of delayed HIV infection diagnosis. However, few data are available [3,11–14], especially those on markers of inflammation and activation over a long-term follow-up (> 4 years).

Since 1996, the ANRS PRIMO Cohort has enrolled French patients diagnosed during PHI. We thus could compare the long-term impact of cART initiation in PHI *vs* chronic infection on immunovirological and inflammatory outcomes, in patients followed since PHI diagnosis.

METHODS

The ANRS PRIMO Cohort

This ongoing cohort enrolls patients with PHI from 95 French hospitals. PHI is confirmed by one of the following criteria: 1) an incomplete western blot (*i.e.* absence of anti-p68 and/or anti-p34), 2) detectable p24 antigenemia or detectable plasma viral load (VL), associated with either a negative or weakly reactive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), or a negative

western blot, or 3) an interval <3 months between a negative and positive ELISA. The date of infection was estimated as described before [15]. CD4⁺ and CD8⁺ T-cell counts and plasma VL were measured at months 1, 3, and 6 and every six months thereafter. Samples of whole blood and plasma were collected and frozen at inclusion, at months 1, 3, 6, 12, and every 12 months thereafter. Patients were treatment naive at enrollment. The decision to initiate cART was left to the physicians. Before 2002, no specific guidelines were available for PHI. Between 2002 and 2010, ART initiation was based on the presence of symptoms or CD4⁺ T-cell counts, with an increasing cut-off of 200 up to 500 cells/mm³ in 2010. Since 2013, cART initiation has been recommended for all PHI diagnoses, regardless of CD4⁺ T-cell count [16]. The cohort was approved by the Ile-de-France-3 Ethics Committee and patients gave their informed consent to participate.

Study participants

We selected patients based on the following criteria 1) treated for ≥ 36 months, without an interruption > 15 days, from PHI (cART initiation within the month following PHI diagnosis, **immediate-ART**) or the chronic infection (> 12 months after estimated date of infection, **deferred-ART**); 2) with a sustained virological response (*i.e.* VL < 50 copies/mL within nine months following cART initiation and then $> 90\%$ of VL measurements < 50 copies/mL during the first 36 months); 3) with available frozen samples from cART initiation. In 2014, an additional fresh blood sampling was proposed to patients on cART still being controlled (last follow-up visit on cART).

We also used samples from 40 healthy blood donors (Établissement Français du Sang, Paris, France), for comparison (median age 37.5 years, 53% males) [17].

Measures

Ten soluble proteins were chosen for their inflammatory [tumour necrosis factor(TNF)- α ; interleukin(IL)-6, interferon gamma induced(IP)-10] or anti-inflammatory properties [IL-10, latency-associated peptide (LAP)] or for being related to monocyte activation [IL-1 α , monocyte chemoattractant peptide(MCP)-1, soluble(s)CD14, sCD163] or intestinal permeability [intestinal fatty-acid-binding protein (I-FABP)]. They were measured in a central laboratory from samples frozen at four time points: enrollment (PHI), within six months prior to cART initiation for the patients in the deferred group (pre-ART), after 36 ± 6 months on cART (M36), and at the last visit on cART. IL-1 α , IP-10, TNF- α , LAP, IL-10 and MCP-1 were measured by FlowCytomix multiplex immunoassay (eBioscience Inc., California, USA), and IL-6, sCD14, and sCD163 by specific ELISA assays (Human IL-6 Platinum ELISA, eBioscience; Human CD14 DuoSet ELISA and Human CD163 DuoSet ELISA, R&D Systems, Minnesota, USA). Samples with undetectable levels were attributed half the threshold value.

Flow cytometry immunophenotyping was performed at the last visit on whole blood samples. We measured the expression of CD57, HLA-DR, and CD38 on CD4⁺ and CD8⁺ T-cells (BD Biosciences).

Ultrasensitive VL (usVL) was measured at a central laboratory on last visit samples using an ultrasensitive real-time PCR technique (GENERIC HIV, Biocentric, France), with a 1 – 8 copies/mL threshold, depending on available plasma volumes. Total cell-associated HIV-1-DNA was measured at a central laboratory from whole blood samples, frozen at enrollment and during follow-up, using the real-time PCR GENERIC HIV-DNA assay (Biocentric, France) [18], with a threshold < 60 copies/ 10^6 PBMCs.

Statistical analysis

We modelled and compared the dynamics of CD4⁺ T-cell counts, CD4:CD8 ratios, and HIV-DNA levels for the immediate *vs* deferred-ART group using piecewise linear mixed-effects models, with random coefficients. Changes of slope were chosen by minimization of Akaike's information criterion. Available measurements were analysed until 80 months, the median duration on cART in the deferred-ART group.

We compared inflammatory marker levels of immediate-ART and deferred-ART patients at four time points: PHI, pre-ART, M36, and last visit on cART. We used the Kruskal-Wallis test for continuous data, and the Chi-2 or Fisher's exact tests for categorical data. At the last visit, usVL, inflammatory marker levels and T-cell marker expression were compared between groups, and with the non-infected group. We used tobit models for left-censoring data to account for differences between immediate and deferred-ART groups for treatment duration at the last visit. Comparisons across time-points within groups were performed with the Wilcoxon signed-rank test. Correlations were determined with the Spearman rank coefficient. Statistical tests were considered to be significant if $P < 0.05$. Analyses were performed using Stata 14 (Stata Corp 2014) and R (R Core Team 2015) software products.

RESULTS

Patient characteristics

We studied 150 patients enrolled in the PRIMO cohort between 1997 and 2009: 77 and 73 in the immediate and deferred groups, respectively. They were mostly white men (79%), of median age 37 years at PHI diagnosis (Table 1). At PHI diagnosis, immediate-ART patients were more often symptomatic, and had lower CD4⁺ T-cell counts and CD4:CD8 ratios than deferred-ART patients (95% *vs* 80% symptomatic PHI, $P = 0.01$; 414 *vs* 539 cells/mm³; 0.4 *vs*

0.6, both $P = 0.0001$) and higher VL and HIV-DNA levels (5.5 vs 4.6 \log_{10} copies/mL, $P < 0.0001$; 3.5 vs 3.2 \log_{10} copies/ 10^6 PBMCs, $P = 0.001$, respectively). cART was initiated in the immediate-ART group within a median time of 43 days (range, 20 – 123) after estimated date of infection, vs 29 months in the deferred-ART group (median, CD4⁺ T-cell count, 317 cells/mm³; VL, 4.6 \log_{10} copies/mL; HIV DNA levels, 3.5 \log_{10} copies/ 10^6 PBMCs). The median duration of cART was 91.0 and 73.5 months for the immediate and deferred-ART groups, respectively.

Modelling of immunovirological marker dynamics on cART

The CD4⁺ T-cell count and the CD4:CD8 ratio decreased before cART in deferred-ART patients. They had lower mean CD4⁺ T-cell count but similar CD4:CD8 ratio than immediate group at ART initiation (Table 2A-B). Patients treated from PHI showed faster CD4⁺ T-cell count and CD4:CD8 ratio increases and reached higher CD4⁺ T-cell count and CD4:CD8 ratio during the first months of ART (Figure 1A-B, Supplementary data Table 1A-B). However, the deferred group eventually reached similar CD4⁺ T-cell count and CD4:CD8 ratio than the immediate group, after more than 43 and 48 months of ART respectively.

Immediate-ART patients had higher HIV-DNA levels at cART initiation than deferred-ART patients: estimated mean 3.4 vs 3.2 \log_{10} copies/ 10^6 PBMCs, $P = 0.02$ (Table 2C). They experienced a greater decrease of HIV DNA levels over the first 27 months, leading to a mean difference of -0.6 \log_{10} copies/ 10^6 PBMCs at 27 months ($P < 0.0001$) that was significantly sustained, until the last modelling time point on cART, *i.e.* 80 months (Figure 1C, Supplementary data Table 1C).

The effect of immediate vs deferred ART initiation on the CD4⁺ T-cell count, the CD4:CD8 ratio and HIV DNA levels remained statistically significant after adjustment for year of infection, CD4⁺ T-cell count and VL at PHI.

Inflammatory marker levels

At PHI diagnosis, IP-10, sCD14 and TNF- α levels were significantly higher in patients in Fiebig stages II-III than in later stages, whereas sCD163 levels were lower (see Supplementary data Figure 1).

At PHI, immediate-ART patients had, or tended to have, higher levels of MCP-1 ($P = 0.01$), IP-10 ($P = 0.001$), sCD14 ($P < 0.0001$), TNF- α ($P = 0.08$), and sCD163 ($P = 0.09$) than deferred-ART patients. The other markers levels of the other markers were similar between groups (see Supplementary data Figure 2). The levels of MCP-1 ($P = 0.03$), sCD14, and sCD163 (both $P < 0.0001$) increased spontaneously after PHI during the initial untreated period for the deferred-ART group, whereas IL-6 levels decreased ($P = 0.02$). We observed no significant changes for the other markers. Overall, only the levels of IP-10 ($P = 0.001$) and TNF- α ($P = 0.01$) were still higher in immediate-ART patients at cART initiation.

After 36 months of cART, IP-10, sCD163, and MCP-1 levels had significantly decreased and I-FABP levels increased in both groups (see Supplementary data Figure 2). IL-6 levels decreased in the immediate-ART group, whereas they remained stable in the deferred-ART group after its initial spontaneous decrease. We observed no statistically significant changes for sCD14, LAP, or IL-10 levels, leading to similar levels in the two groups at month 36. TNF- α levels did not decrease under cART and thus immediate-ART patients still exhibited higher TNF- α levels ($P = 0.05$). IL-1 α levels decreased in patients with a detectable pre-ART level in both groups. Deferred-ART patients achieved lower IL1- α levels than immediate-ART patients ($P = 0.02$).

At the last visit on cART, inflammation marker levels were similar between groups, even after adjusting for treatment duration.

Last follow-up visit on cART

At the last visit in 2014, 106 patients were still on active follow-up and virologically controlled, after a median of 82 months on cART, and agreed to undergo a supplementary sample (Table 3). Median age was 48 years, median BMI 23.5 kg/m² and 40% of patients were smokers. Four patients had been treated for HCV infection during follow-up and achieved an undetectable HCV viral load at the last visit. No case of HBV infection were reported. Median CD4⁺ T-cell count was 683 cells/mm³, 12% of patients still had a CD4⁺ T-cell count <500 cells/mm³ and 45% a CD4:CD8 ratio < 1. The current cART regimen was mostly (65%) non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based. The immediate and deferred-ART groups were similar for sex, origin, age, smoking, coinfection, BMI, and ongoing cART regimen. They had similar usVL: 67% of patients from the immediate-ART group and 64% from the deferred-ART group had undetectable usVL. Among patients with a detectable usVL, the median levels were 4.5 (range, 1 – 53) and 5 copies/mL (range, 1 – 134), respectively. HIV-DNA levels were < 2 log₁₀ copies/10⁶ PBMCs for 40 and 7% of patients of immediate and deferred-ART groups, respectively, $P = 0.002$.

Plasma inflammatory marker levels were similar between immediate and deferred-ART groups. HIV-infected patients still had higher levels of sCD14, MCP-1, IP-10, TNF- α , and IL-10 than non-infected subjects (Figure 2). The immediate and deferred-ART groups had similar percentages of CD57⁺CD4⁺ and CD57⁺CD8⁺ T-cells: overall median, 4.1 and 23.8% respectively. They also had low and similar levels of T-cell activation. Overall, the median percentages of CD38⁺HLA-DR⁺CD4⁺ and CD38⁺HLA-DR⁺CD8⁺ T-cells were 0.4 and 0.8% in HIV-infected patients. CD4⁺ T-cell activation levels were similar to the HIV-negative subjects (Figure 3). However, CD8⁺ T-cell activation levels in both the immediate and deferred-ART groups were higher than in HIV-negative subjects ($P = 0.02$ and $P = 0.01$, respectively).

Factors associated with long-term inflammatory and immunovirological marker levels

At the last visit on cART, HIV-DNA levels were higher in patients with detectable than those with undetectable usVL (2.7 vs 2.4 log₁₀ copies/10⁶ PBMCs, *P* = 0.01). HIV-DNA levels did not correlate with CD4⁺ T-cell counts or CD4:CD8 ratios. None of the inflammatory marker levels correlated with the duration of treatment, CD4 or CD8 T-cell counts, the CD4:CD8 ratio, or HIV-DNA levels or usVL. They also did not differ depending on the first-line or current regimen (NNRTI- vs PI-containing).

Women had lower HIV-DNA and usVL than men (1.9 vs 2.5 log₁₀ copies/10⁶ PBMCs, *P* = 0.01; 88% vs 61% undetectable usVL, *P* = 0.03) and higher sCD14 levels (*P* = 0.003, see Supplementary Figure 3). Age correlated with MCP-1 levels (*r* = -0.20, *P* = 0.03). Current smokers had, or tended to have, higher MCP-1 (*P* = 0.04), IL-10, and usVL (both *P* = 0.06). These associations were not observed before cART initiation. BMI correlated with sCD14 level (*r* = -0.20, *P* = 0.03) from PHI until the last visit on cART.

Sensitivity analyses

We performed sensitivity analyses to ensure that our results were not driven by changes in guidelines and antiretroviral drugs. First, we excluded patients who received a first-line regimen containing unboosted PI, Secondly, we restricted the analysis to patients treated after 2005, the year of availability for most of the current molecules. Thirdly, we restricted the analysis to symptomatic patients. They all led to results consistent with the main analysis.

DISCUSSION

In a unique cohort of patients followed from PHI diagnosis, we observed that those treated from PHI did not reach lower long-term levels of inflammation/activation markers or usVL than

patients treated during chronic infection, despite a longer time spent with higher CD4⁺ T-cell counts and CD4:CD8 ratios and lower HIV-DNA levels while on cART. After a median of 7 years on ART, persisting elevated levels of inflammation and CD8⁺ T-cell activation were not explained by CD4⁺ T-cell count, CD4:CD8 ratio, or HIV-DNA levels and usVL.

Our results confirm the benefit of immediate cART initiation during PHI to enhance the recovery of CD4⁺ T-cell counts [6,7,19] and CD4:CD8 ratio [14,20]. However, with an extended treatment period, we observed that the deferred group eventually reached a similar level of immune recovery, despite lower CD4⁺ T-cell counts at ART initiation.

Patients treated in PHI achieved lower long-term HIV-DNA levels than those treated during chronic infection [11,13,19], despite a wider initial pool of latently infected cells. Modelling of HIV-DNA decay on ART showed a greater decay the first months of ART, both in patients treated since PHI and from chronic infection [21]. ART initiation in PHI accelerate the initial rate of decay, leading to lower levels on the long-term [3,4]. Our patients treated in PHI achieved HIV-DNA levels close to those of elite and post-treatment controllers [22,23]. This result is important since among patients treated during PHI who interrupted ART, a low HIV-DNA level also predicted a longer time to treatment resumption [24,25]. Since early ART limits HIV reservoir size and preserves central memory CD4 cells, patients treated from PHI with low HIV-DNA levels might be good candidates for future HIV cure strategies [26].

After several years of suppressive ART, 45% of patients had an inverted ratio indicating a persistent immune dysfunction. In a previous study, 96 weeks of ART failed to normalize all CD4:CD8 ratio, though initiated in PHI and even in Fiebig I in some cases [27]. Nevertheless, ART initiated in the days following infection was found to normalize sIL-6R, TNF, and D-Dimers levels, and to reduce sCD14, C-reactive protein and hyaluronic acid levels, compared with ART initiation in chronic infection [12]. A very early ART initiation, *ie* within days to weeks following infection, could explain these results, since it prevents gut damage, a cause of

immune activation [28,29]. With a median time of 1.5 months at ART initiation elapsed since infection, our study represents however a setting closer to standard of care of screening and treatment.

Long-term levels of inflammatory plasma markers were not associated with CD4⁺ T-cell count, CD4:CD8 ratio, or HIV-DNA and usVL levels. This lack of association suggests that 1) HIV-1 persistence may not be driving by inflammation/activation after long-term suppressive cART and 2) chronic inflammation may rather be driven by non-HIV-related factors, such as age, smoking, BMI or coinfections [30,31]. In the Gandhi *et al.* study, the strongest associations for markers of HIV-1 persistence on ART were their pre-ART levels [32]. Interestingly, women had lower HIV-DNA and usVL than men at their last visit on cART, in contrast to higher sCD14 levels, while there was no sex-difference prior to ART. Such sex-specific differences in response to treatment were reported in chronically-infected patients [32,33], but their immunological basis need further investigations [34].

Sereti *et al.* previously reported that, many markers of monocyte activation failed to normalize even after two years of ART initiated early during PHI [12]. We found that a longer time of cART initiated during chronic infection or even PHI failed to fully normalize inflammation or CD8⁺ T-cell activation. This suggests that these well-controlled patients are still at risk of non-AIDS events [35,36]. Nevertheless, when comparing with uninfected subjects [37,38], control groups are often not matched to HIV patients for factors that may contribute to systemic inflammation/activation, in particular smoking and HCV coinfection. Normalization of inflammation is therefore difficult to ascertain. Further studies would require better characterization of inflammation in non-HIV-infected patients to ascertain the optimal values for patients on suppressive cART.

Our study has some limitations. First, most of the immunovirological markers we measured at the periphery may not reflect processes in the lymphoid tissues. Secondly, patients with symptomatic PHI or low CD4⁺ T-cell counts were more likely to start cART in PHI. However, this selection effect is likely to be conservative: despite lower CD4⁺ T-cell count, higher VL, HIV-DNA and sCD14 levels in PHI, all predictive of progression, patients treated in PHI achieved lower HIV DNA levels but similar levels of inflammation/activation than deferred patients [15,24,39].

In conclusion, the impact of immediate cART on the viral reservoir persisted for at least seven years of cART, whereas CD4⁺ T-cell counts, CD4:CD8 ratios, and residual viral replication reached similar levels, irrespective of the timing of cART initiation in patients followed since PHI. Half of the patients in the deferred group initiated cART with a CD4⁺ T-cell count < 300 cells/mm³, which is in accordance with the status of patients currently diagnosed in high and middle income countries [10]. Thus, our results provide information on long-term consequences of delayed HIV diagnosis and new insights on long-term outcomes of patients treated since PHI. They confirm the benefits of early HIV diagnosis and cART initiation from PHI, but also emphasize the need for complementary strategies to improve long-term outcomes.

FUNDING

This work was supported by the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis and by a doctoral grant from Paris Sud University to S.N.

CONFLICTS OF INTEREST

No conflict.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all the patients and physicians who participate in the ANRS PRIMO cohort (see the appendix). This work is dedicated to Dr Christiane Deveau, who set up the ANRS PRIMO cohort.

REFERENCES

1. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach. 2nd ed. 2016.
2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N. Engl. J. Med.* **2011**; 365:493–505.
3. Hocqueloux L, Avettand-Fenoël V, Jacquot S, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**; 68:1169–1178.
4. Laanani M, Ghosn J, Essat A, et al. Impact of the Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy During Primary HIV-1 Infection on the Decay of Cell-Associated HIV-DNA. *Clin. Infect. Dis.* **2015**; 60:1715–1721.
5. Chéret A, Bacchus-Souffan C, Avettand-Fenoël V, et al. Combined ART started during acute HIV infection protects central memory CD4⁺ T cells and can induce remission. *J. Antimicrob. Chemother.* **2015**; 70:2108-2120.
6. The SPARTAC Trial Investigators. Short-Course Antiretroviral Therapy in Primary HIV Infection. *N. Engl. J. Med.* **2013**; 368:207–217.
7. Le T, Wright EJ, Smith DM, et al. Enhanced CD4⁺ T-Cell Recovery with Earlier HIV-1 Antiretroviral Therapy. *N. Engl. J. Med.* **2013**; 368:218–230.
8. Hunt PW, Lee SA, Siedner MJ. Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection. *J. Infect. Dis.* **2016**; 214:S44–S50.

9. Rajasuriar R, Wright E, Lewin SR. Impact of antiretroviral therapy (ART) timing on chronic immune activation/inflammation and end-organ damage: *Curr. Opin. HIV AIDS* **2015**; 10:35–42.
10. Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, Pinjet R, Vu S, Brunet S. Découvertes de séropositivité VIH et de sida, France, 2003-2013. *Bull Epidemiol Hebd* **2015**; (9-10):152–61.
11. Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, et al. Antiretroviral Therapy Initiated Within 6 Months of HIV Infection Is Associated With Lower T-Cell Activation and Smaller HIV Reservoir Size. *J. Infect. Dis.* **2013**; 208:1202–1211.
12. Sereti I, Krebs SJ, Phanuphak N, et al. Persistent, Albeit Reduced, Chronic Inflammation in Persons Starting Antiretroviral Therapy in Acute HIV Infection. *Clin. Infect. Dis.* **2017**; 64:124–131.
13. Buzon MJ, Martin-Gayo E, Pereyra F, et al. Long-Term Antiretroviral Treatment Initiated at Primary HIV-1 Infection Affects the Size, Composition, and Decay Kinetics of the Reservoir of HIV-1-Infected CD4 T Cells. *J. Virol.* **2014**; 88:10056–10065.
14. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, et al. HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. *PLoS Pathog.* **2014**; 10:e1004078.
15. Goujard C, Bonarek M, Meyer L, et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin. Infect. Dis.* **2006**; 42:709–715.
16. 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:e71473.

17. Noel N, Boufassa F, Lécuroux C, et al. Elevated IP10 levels are associated with immune activation and low CD4⁺ T-cell counts in HIV controller patients: *AIDS* **2014**; 28:467–476.
18. Avettand-Fenoël V, Chaix M-L, Blanche S, et al. LTR real-time PCR for HIV-1 DNA quantitation in blood cells for early diagnosis in infants born to seropositive mothers treated in HAART area (ANRS CO 01). *J. Med. Virol.* **2009**; 81:217–223.
19. Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoël V, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS Lond. Engl.* **2010**; 24:1598–1601.
20. Thornhill J, Inshaw J, Oomeer S, et al. Enhanced normalisation of CD4/CD8 ratio with early antiretroviral therapy in primary HIV infection. *J. Int. AIDS Soc.* **2014**; 17:19480.
21. Besson GJ, Lalama CM, Bosch RJ, et al. HIV-1 DNA Decay Dynamics in Blood During More Than a Decade of Suppressive Antiretroviral Therapy. *Clin. Infect. Dis.* **2014**; 59:1312–1321.
22. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2005**; 41:1053–1056.
23. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLOS Pathog.* **2013**; 9:e1003211.
24. Williams JP, Hurst J, Stöhr W, et al. HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control. *eLife* **2014**; 3:e03821.
25. Grijsen ML, Steingrover R, Wit FWNM, et al. No Treatment versus 24 or 60 Weeks of Antiretroviral Treatment during Primary HIV Infection: The Randomized Primo-SHM Trial. *PLOS Med.* **2012**; 9:e1001196.

26. Little SJ. Treatment of Acute HIV Infection and the Potential Role of Acutely HIV-Infected Persons in Cure Studies. *Top. Antivir. Med.* **2016**; 23:156–60.
27. Ananworanich J, Sacdalan CP, Pinyakorn S, et al. Virological and immunological characteristics of HIV-infected individuals at the earliest stage of infection. *J. Virus Erad.* **2016**; 2:43–48.
28. Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, et al. Impact of Multi-Targeted Antiretroviral Treatment on Gut T Cell Depletion and HIV Reservoir Seeding during Acute HIV Infection. *PLoS ONE* **2012**; 7:e33948.
29. Schuetz A, Deleage C, Sereti I, et al. Initiation of ART during Early Acute HIV Infection Preserves Mucosal Th17 Function and Reverses HIV-Related Immune Activation. *PLoS Pathog.* **2014**; 10:e1004543.
30. Bastard J-P, Fellahi S, Couffignal C, et al. Increased systemic immune activation and inflammatory profile of long-term HIV-infected ART-controlled patients is related to personal factors, but not to markers of HIV infection severity. *J. Antimicrob. Chemother.* **2015**; 70:1816–24.
31. Mave V, Erlandson KM, Gupte N, et al. Inflammation and Change in Body Weight With Antiretroviral Therapy Initiation in a Multinational Cohort of HIV-Infected Adults. *J. Infect. Dis.* **2016**; 214:65–72.
32. Gandhi RT, McMahon DK, Bosch RJ, et al. Levels of HIV-1 persistence on antiretroviral therapy are not associated with markers of inflammation or activation. *PLoS Pathog.* **2017**; 13:e1006285.
33. Krebs SJ, Slike BM, Sithinamsuwan P, et al. Sex differences in soluble markers vary before and after the initiation of antiretroviral therapy in chronically HIV-infected individuals. *AIDS* **2016**; 30:1533–1542.

34. Addo MM, Altfeld M. Sex-Based Differences in HIV Type 1 Pathogenesis. *J. Infect. Dis.* **2014**; 209:S86–S92.
35. Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *J. Infect. Dis.* **2011**; 203:780–790.
36. Duffau P, Wittkop L, Lazaro E, et al. Association of immune-activation and senescence markers with non-AIDS-defining comorbidities in HIV-suppressed patients: *AIDS* **2015**; 29:2099–2108.
37. Markowitz M, Evering TH, Garmon D, et al. A Randomized Open-Label Study of Three-versus Five-Drug Combination Antiretroviral Therapy in Newly HIV-1 Infected Individuals. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 **2014**; 66:140–147.
38. Vinikoor MJ, Cope A, Gay CL, et al. Antiretroviral Therapy Initiated During Acute HIV Infection Fails to Prevent Persistent T-Cell Activation: *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2013**; 62:505–508.
39. Krastinova E, Lecuroux C, Leroy C, et al. High Soluble CD14 Levels at Primary HIV-1 Infection Predict More Rapid Disease Progression. *J. Infect. Dis.* **2015**; 212:909–913.

Table 1. Baseline characteristics of patients

Characteristics	immediate ART, n = 77		deferred ART, n = 73		
	PHI = Before cART	PHI	P value ^a	Chronic infection = Before cART ^b	P value ^c
Male sex,	85.7 (66)	82.2 (60)	0.56		
Median age at infection, years	38 (31 – 43)	36 (30 – 43)	0.18		
Ethnicity: white	92.2 (71)	91.8 (67)	0.92		
Symptomatic PHI ^d	94.8 (73)	79.5 (58)	0.01		
Time from HIV infection at PHI diagnosis, days	42 (33 – 56)	61 (51 – 81)	< 0.0001		
Fielig stage ^e :					
I	0 (0)	0 (0)	0.0001		
II-III	7.8 (6)	1.4 (1)			
IV	37.7 (29)	16.4 (12)			
V-VI	54.5 (42)	82.2 (60)			
CD4 ⁺ T-cell count, cells/mm ³	414 (302 – 574)	539 (428 – 697)	0.0001	317 (245 – 368)	0.0001
CD8 ⁺ T-cell count, cells/mm ³	1108 (745 – 1709)	1027 (720 – 1457)	0.55	834 (653 – 1120)	0.02
CD4:CD8 ratio	0.4 (0.2 – 0.6)	0.6 (0.4 – 0.9)	0.0001	0.4 (0.3 – 0.5)	0.66
CD4:CD8 ratio > 1	1.3 (1)	11.0 (8)	0.02	8.1	0.07
Plasma HIV RNA level, log ₁₀ copies/mL	5.5 (5.0 – 6.0)	4.6 (3.9 – 5.2)	< 0.0001	4.6 (4.2 – 5.2)	< 0.0001
Cellular HIV-DNA level, log ₁₀ copies/10 ⁶ PBMCs ^f	3.5 (3.2 – 3.9)	3.2 (2.8 – 3.5)	< 0.0001	3.5 (3.1 – 3.6)	0.22
Time between infection and cART initiation, months	1.4 (1.1 – 2.0)			29.0 (19.9 – 46.2)	< 0.0001
Year of cART initiation	2006 (2002 – 2007)			2007 (2006 – 2009)	< 0.0001
First-line cART: PI-containing	85.7 (66) ^g			54.8 (40)	< 0.0001
Non-PI-containing: With NNRTI	10.4(8)			39.7 (29)	
With INI	2.6 (2)			2.7 (2)	
Others	1.3 (1)			2.7 (2)	

Data are presented as the median (interquartile range) or percentage (number).

Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; INI, integrase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PBMCs, peripheral mononuclear blood cells; PHI, primary HIV-1 infection; PI, protease inhibitor;

^a Comparison between groups during primary infection: Mann–Whitney test, or χ^2 test or Fisher's exact test.

^b Median observed delay between the preART timepoint and cART initiation of 2 months (range,0-5.4)

^c Comparison between groups at cART initiation: Mann–Whitney test, or χ^2 test or Fisher's exact test.

^d At least one symptom associated with acute HIV syndrome was present (fever, enlarged lymph nodes, pharyngitis, skin rash).

^e Fielig staging was estimated at enrollment in the PRIMO Cohort.

^f Available data for 74 immediate ART patients / 65 and 52 deferred ART patients at inclusion and before cART, respectively.

^g Of which 23% were non-boosted protease inhibitor.

Table 2. Estimated levels of immunovirological markers under cART predicted by mixed models.

A. CD4⁺ T-cell count cells/mm³, estimated mean [95%CI]

Months of cART	immediate-ART group	deferred-ART group	P value
M0	470 [420 – 521]	365 [315 – 416]	0.004
M1	594 [547 – 640]	398 [350 – 447]	<0.0001
M43	766 [714 – 816]	693 [640 – 745]	0.08
M80	751 [686 – 816]	801 [734 – 868]	0.29

B. CD4:CD8 ratio estimated mean [95%CI]

Months of cART	immediate-ART group	deferred-ART group	P value
M0	0.46 [0.38 – 0.54]	0.50 [0.42 – 0.59]	0.51
M2	0.88 [0.80 – 0.95]	0.55 [0.47 – 0.63]	<0.0001
M48	1.24 [1.14 – 1.34]	1.11 [1.01 – 1.21]	0.07
M80	1.27 [1.14 – 1.39]	1.16 [1.02 – 1.29]	0.26

C. HIV-DNA levels log₁₀ copies/10⁶ PBMCs, estimated mean [95%CI]

Months of cART	immediate-ART group	deferred-ART group	P value
M0	3.4 [3.3 – 3.6]	3.2 [3.0 – 3.4]	0.02
M6	2.6 [2.4 – 2.7]	2.9 [2.7 – 3.1]	0.02
M36	2.1 [1.9 – 2.2]	2.6 [2.5 – 2.7]	<0.0001
M80	2.1 [1.9 – 2.2]	2.5 [2.4 – 2.7]	<0.0001

Abbreviations: 95%CI: 95% confidence interval

Table 3. Patient characteristics at the last follow-up visit on cART, n = 106

Characteristics	Distribution
Male sex	83.0 (88)
Ethnicity: white	98.1 (104)
Age, years	48 (42 – 52)
Current smokers	40.6 (43)
Body mass index, kg/m²	23.5 (21.2 – 25.9)
Time from HIV infection, months	102 (84 – 130)
First-line regimen: PI-containing	67.0 (71)
Non-PI-containing: With NNRTI	26.4 (28)
With INI	3.8 (4)
Others	2.8 (3)
CD4⁺ T-cell count, cells/mm³	683 (581 – 865)
CD4⁺ T-cell count < 500 cells/mm³	12.2 (13)
CD8⁺ T-cell count, cells/mm³	629 (436 – 890)
CD4:CD8 ratio	1.1 (0.8 – 1.5)
CD4:CD8 ratio > 1^a	55.3 (57)
HIV-DNA level, log₁₀ copies/10⁶ PBMCs^b	2.5 (2.0 – 2.8)
Ultrasensitive HIV RNA level	Undetectable^a
	66.0 (68)
	Detection threshold, copies/mL
	3 (2-3)
	Detectable samples, copies/mL
	5 (2-22)
Length of treatment, months	82 (63 – 101)
Current regimen: PI-containing	27.4 (29)
Non-PI-containing: With NNRTI	65.0 (69)
With INI	5.7 (6)
Others	1.9 (2)

Data are presented as median (interquartile range) or percentage (number).

Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; HCV, hepatitis C virus; HBs, hepatitis B surface antigen; INI, integrase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PBMCs, peripheral mononuclear blood cells; PI, protease inhibitor.

^a missing data for 3 patients

^b HIV-DNA measurement in the two years prior to or after the ultrasensitive HIV RNA measurement.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Immunovirological marker dynamics, predicted by mixed-effects models, according to the timing of combination antiretroviral therapy (cART) initiation: during PHI (immediate-ART) vs deferred (deferred-ART).

- A. **CD4⁺ T-cell count.** For the immediate-ART group, 1385 values were used to estimate the slopes, with a median of 18 (range, 7-32) points per patient. The corresponding figures for the deferred-ART group were 1312 values and 18 (range, 7-35) points per patient.
- B. **CD4:CD8 ratio.** For the immediate-ART group, 1130 values were used to estimate the slopes, with a median of 14 (range, 6-18) points per patient. The corresponding figures for the deferred-ART group were 931 values and 14 (range, 4-20) points per patient.
- C. **HIV-DNA levels.** For the immediate-ART group, 1130 values were used to estimate the slopes, with a median of 14 (range, 6-18) points per patient. The corresponding figures for the deferred-ART group were 931 values and 14 (range, 4-20) points per patient.

Figure 2. Cytokine levels at the last follow-up visit (median: 82 months of cART) for the immediate-ART, deferred-ART and HIV negative groups.

Dotted lines represent the threshold of detectability. Intergroup comparisons were performed using a Kruskal–Wallis test, followed by Dunn’s post-test. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001.

Figure 3. T-cell activation and senescence marker levels at the last follow-up visit visit (median, 82 months of cART) for the immediate-ART, deferred-ART and HIV negative groups.

Intergroup comparisons were performed using a Kruskal–Wallis test, followed by Dunn’s post-test.

*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001

Figure 1.

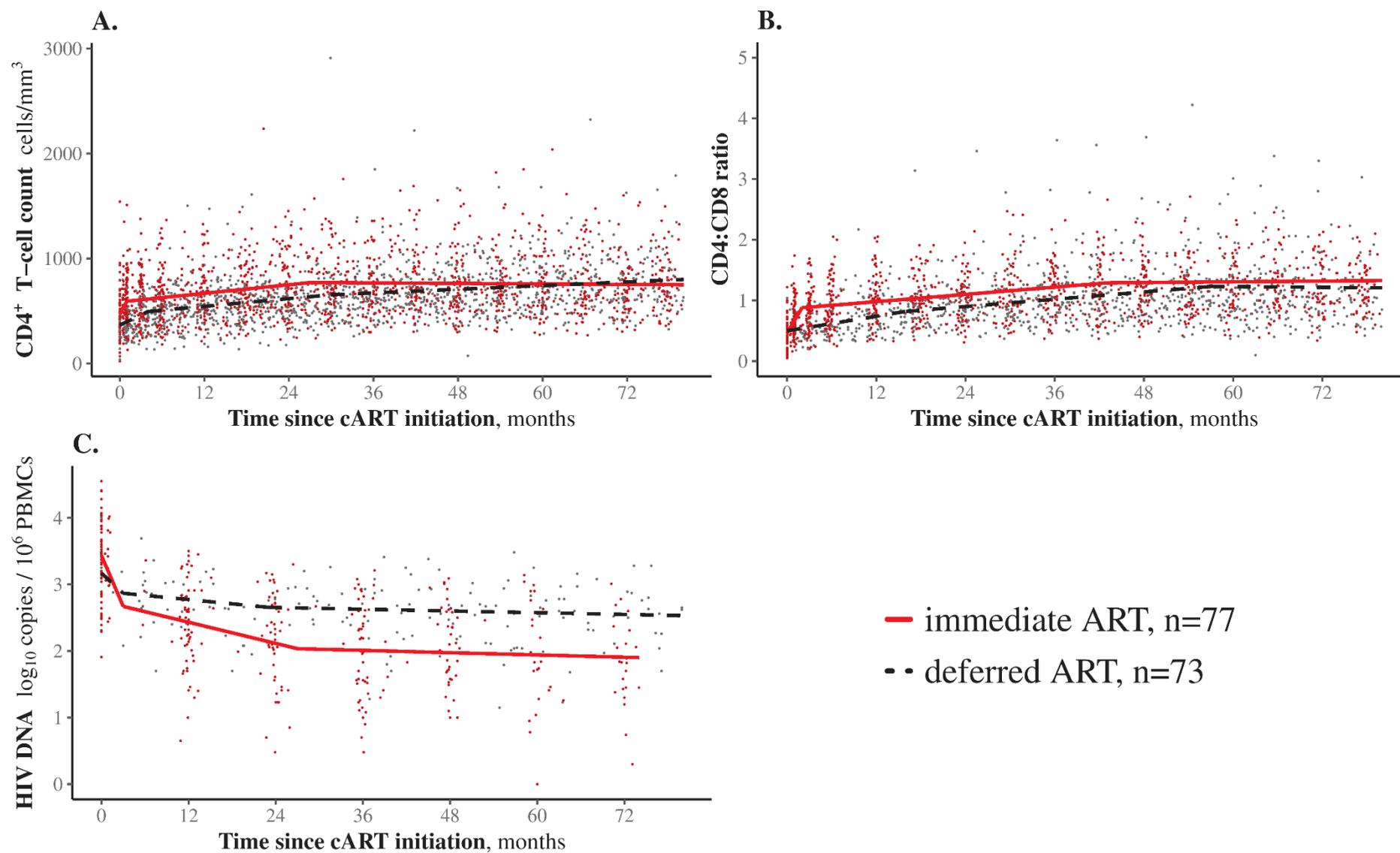


Figure 2.

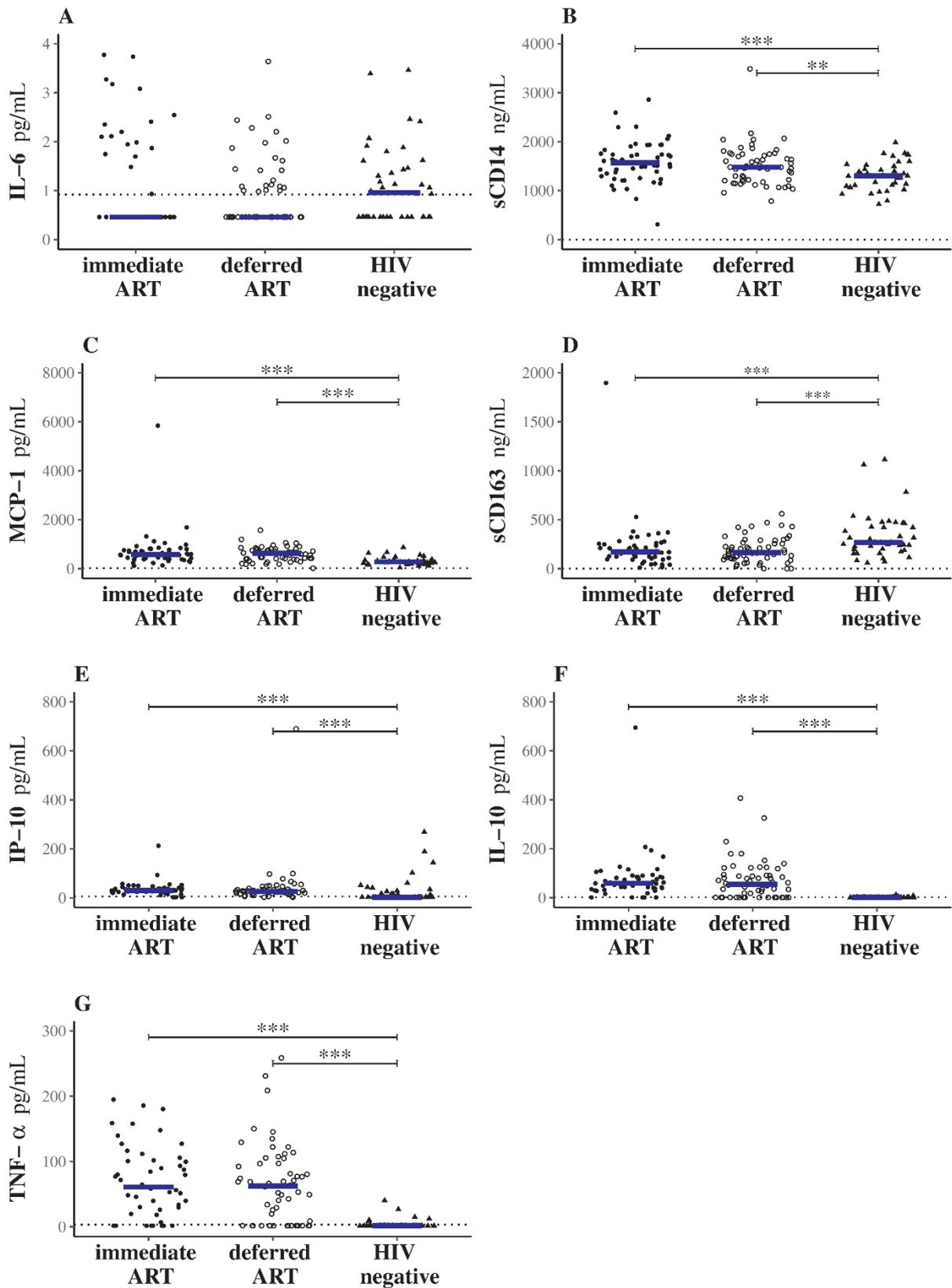
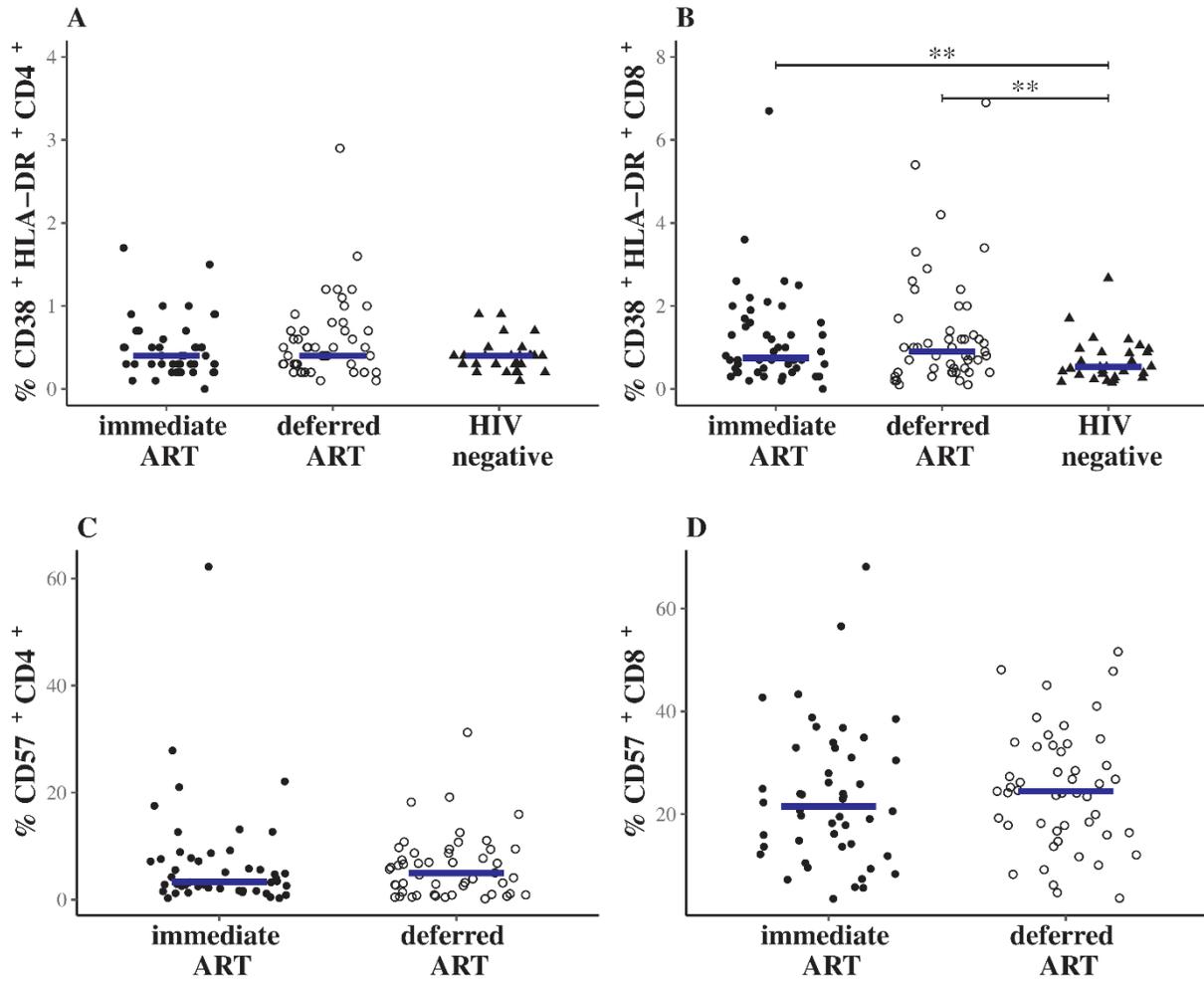


Figure 3.



Annexe 3. Étude ACTIPRIM : Différences moyennes [IC 95 %] entre les groupes différé (référence) et immédiat à différents temps de traitement

Groupe de Traitement	Analyse univariée		Analyse multivariée #	
	Estimation [IC 95 %]	P	Estimation [IC 95 %]	P

A. Nombre de CD4, cellules/mm³ ^a

M0				
Différé	365 [315 – 416]	–	Réf.	–
Immédiat	+104 [33 – 177]	0,004	+101 [24 – 179]	0,01
M1				
Différé	398 [350 – 447]	–	Réf.	–
Immédiat	+195 [128 – 263]	< 0,0001	+191 [117 – 265]	< 0,0001
M43				
Différé	693 [640 – 745]	–	Réf.	–
Immédiat	+72 [-2 – 146]	0,08	+93 [14 – 171]	0,02
M80				
Différé	801 [734 – 868]	–	Réf.	–
Immédiat	-50 [-143 – 44]	0,29	-68 [-190 – 53]	0,27

B. Ratio CD4/CD8 ^{a,b}

M0				
Différé	0,50 [0,42 – 0,59]	–	Réf.	–
Immédiat	-0,04 [-0,15 – 0,08]	0,51	-0,05 [-0,17 – 0,10]	0,60
M2				
Différé	0,55 [0,47 – 0,63]	–	Réf.	–
Immédiat	+0,33 [0,21 – 0,44]	< 0,0001	+0,32 [0,19 – 0,46]	< 0,0001
M48				
Différé	1,11 [1,01 – 1,21]	–	Réf.	–
Immédiat	+0,13 [-0,01 – 0,27]	0,07	+0,24 [-0,03 – 0,52]	0,09

Groupe de Traitement	Analyse univariée		Analyse multivariée #	
	Estimation [IC 95 %]	P	Estimation [IC 95 %]	P

C. ADN VIH, log₁₀ copies/10⁶ PBMCs^c

M0				
Différé	3,18 [3,01 – 3,34]	–	Réf.	–
Immédiat	+0,25 [0,05 – 0,46]	0,02	+0,21 [0,002 – 0,44]	0,05
M6				
Différé	2,85 [2,67 – 3,03]	–	Réf.	–
Immédiat	-0,27 [-0,50 – -0,04]	0,02	-0,26 [-0,51 – -0,01]	0,05
M36				
Différé	2,59 [2,44 – 2,74]	–	Réf.	–
Immédiat	-0,52 [-0,72 – -0,32]	< 0,0001	-0,50 [-0,71 – -0,29]	< 0,0001
M80				
Différé	2,50 [2,28 – 2,72]	–	Réf.	–
Immédiat	-0,48 [-0,78 – -0,18]	0,0002	-0,47 [-0,76 – -0,19]	0,001

Prédictions marginales obtenues par modèles mixtes linéaires à ruptures de pentes.

estimation moyenne dans le groupe différé non indiquée en multivarié car le niveau de référence est dépendant des autres covariables d'ajustement

^a modèle ajusté sur le sexe, l'origine géographique (blanc *versus* autres), l'âge à l'initiation du traitement, la période calendaire et le statut tabagique.

^b ajustement supplémentaire sur le statut sérologique cytomégalovirus.

^c même chose que a, hormis l'ajustement sur le statut tabagique.

Abréviations : IC 95 %, intervalle de confiance à 95 % ; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells.

Annexe 4. Étude BASIHC : Comparaison des hommes Primo et Ipergay avec ajustement supplémentaire sur l'IMC

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Coeff. [IC 95 %]	P	Coeff. [IC 95 %]	P
A. CD14s, ng/mL				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Ipergay	-544 [-668 – -421]	< 0,0001	-547 [-672 – -422]	< 0,0001
Âge, années	6,52 [-1,44 – 14,49]	0,24	7,19 [0,04 – 14,34]	0,05
Alcool	-2 [-172 – 168]	0,98	-20 [-170 – 129]	0,79
Tabac	91 [-53 – 236]	0,21	37 [-92 – 166]	0,57
IMC				
Normal	Réf.	–	Réf.	–
Surpoids	-97 [-271 – 77]	0,27	-163 [-317 – -9]	0,04
Obésité	-216 [-491 – 59]	0,12	-239 [-476 – -3]	0,05
B. CD163s, ng/mL				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Ipergay	-71 [-124 – -14]	0,02	-77 [-136 – -18]	0,01
Âge, années	0,9 [-2,3 – 4,2]	0,57	-0,5 [-3,9 – 2,9]	0,77
Alcool	9 [-60 – 78]	0,81	8 [-63 – 78]	0,83
Tabac	-59 [-117 – -1]	0,05	-59 [-120 – 2]	0,06
IMC				
Normal	Réf.	–	Réf.	–
Surpoids	39 [-32 – 109]	0,28	22 [-50 – 95]	0,54
Obésité	70 [-42 – 181]	0,22	58 [-53 – 170]	0,30
C. sTNFRII, pg/mL				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Ipergay	-1358 [-1731 – -985]	< 0,0001	-1331 [-1751 – -911]	< 0,0001
Âge, années	4 [-21 – 29]	0,75	1 [-24 – 24]	0,97
Alcool	-398 [-931 – 136]	0,14	-463 [-971 – 44]	0,07
Tabac	331 [-118 – 779]	0,15	286 [-146 – 718]	0,19
IMC				
Normal	Réf.	–	Réf.	–
Surpoids	29 [-519 – 576]	0,92	22 [-498 – 542]	0,93
Obésité	93 [-765 – 950]	0,83	132 [-660 – 924]	0,74

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Coeff. [IC 95 %]	P	Coeff. [IC 95 %]	P

D. I-FABP, pg/mL

Primo	Réf.	–	Réf.	–
Ipergay	-919 [-1118 – -721]	< 0,0001	-907 [-1111 – -704]	< 0,0001
Âge, années	2 [-11 – 15]	0,73	2 [-10 – 14]	0,73
Alcool	255 [-23 – 533]	0,07	177 [-67 – 420]	0,15
Tabac	277 [43 – 511]	0,02	160 [-49 – 369]	0,13
IMC				
Normal	Réf.	–	Réf.	–
Surpoids	29 [-258 – 315]	0,84	-17 [-266 – 232]	0,89
Obésité	-210 [-659 – 238]	0,36	-196 [-575 – 183]	0,31

E. TNF- α , pg/mL

Primo	Réf.	–	Réf.	–
Ipergay	-0,2 [-0,7 – 0,2]	0,26	-0,2 [-0,7 – 0,2]	0,33
Âge, années	0,02 [-0,01 – 0,04]	0,13	0,02 [-0,01 – 0,04]	0,13
Alcool	0,2 [-0,3 – 0,7]	0,35	0,3 [-0,2 – 0,8]	0,29
Tabac	-0,03 [-0,46 – 0,40]	0,89	-0,03 [-0,48 – 0,42]	0,90
IMC				
Normal	Réf.	–	Réf.	–
Surpoids	-0,1 [-0,6 – 0,4]	0,71	-0,2 [-0,8 – 0,3]	0,40
Obésité	-0,1 [-0,9 – 0,7]	0,86	-0,1 [-1,0 – 0,7]	0,73

F. CRP-us, mg/mL

Primo	Réf.	–	Réf.	–
Ipergay	-0,9 [-2,1 – 0,4]	0,18	-0,7 [-2,0 – 0,6]	0,26
Âge, années	-0,003 [-0,073 – 0,067]	0,93	0,006 [-0,068 – 0,080]	0,87
Alcool	1,1 [-0,4 – 2,6]	0,14	0,8 [-0,7 – 2,4]	0,29
Tabac	1,5 [0,2 – 2,7]	0,02	1,4 [0,1 – 2,8]	0,04
IMC				
Normal	Réf.	–	Réf.	–
Surpoids	0,2 [-1,4 – 1,7]	0,82	0,3 [-1,3 – 1,9]	0,68
Obésité	0,4 [-2,0 – 2,8]	0,75	0,7 [-1,8 – 3,1]	0,58

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Coeff. [IC 95 %]	P	Coeff. [IC 95 %]	P
G. IL-6, pg/mL				
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Ipergay	0,2 [-0,5 – 0,9]	0,56	0,3 [-0,4 – 1,0]	0,37
Âge, années	0,05 [0,01 – 0,09]	0,02	0,05 [0,01 – 0,09]	0,01
Alcool	-0,1 [-0,9 – 0,7]	0,81	-0,1 [-1,0 – 0,7]	0,76
Tabac	0,5 [-0,2 – 1,2]	0,15	0,8 [-0,1 – 1,5]	0,03
IMC				
Normal	Réf.	–	Réf.	–
Surpoids	-0,1 [-0,9 – 0,8]	0,85	-0,1 [-1,0 – 0,7]	0,77
Obésité	1,3 [-0,1 – 2,6]	0,06	1,2 [-0,1 – 2,6]	0,07

H. IL-17, pg/mL

Primo	Réf.	–	Réf.	–
Ipergay	0,4 [0,2 – 0,7]	0,002	0,4 [0,1 – 0,7]	0,004
Âge, années	-0,005 [-0,021 – 0,010]	0,49	-0,004 [-0,020 – 0,012]	0,65
Alcool	0,06 [-0,26 – 0,39]	0,71	0,10 [-0,23 – 0,43]	0,55
Tabac	-0,19 [-0,46 – 0,09]	0,18	-0,21 [-0,49 – 0,08]	0,16
IMC				
Normal	Réf.	–	Réf.	–
Surpoids	-0,2 [-0,5 – 0,2]	0,33	-0,2 [-0,5 – 0,2]	0,38
Obésité	-0,2 [-0,8 – 0,3]	0,39	-0,3 [-0,8 – 0,3]	0,34

I. Acide hyaluronique, ng/mL

Primo	Réf.	–	Réf.	–
Ipergay	-2 [-6 – 2]	0,38	-2 [-6 – 3]	0,45
Âge, années	0,08 [-0,15 – 0,31]	0,47	0,04 [-0,21 – 0,28]	0,77
Alcool	-2 [-6 – 3]	0,50	-2 [-7 – 3]	0,37
Tabac	0,1 [-3,9 – 4,1]	0,96	0,9 [-3,3 – 5,1]	0,68
IMC				
Normal	Réf.	–	Réf.	–
Surpoids	3 [-2 – 8]	0,25	3 [-2 – 8]	0,23
Obésité	4 [-4 – 11]	0,33	4 [-4 – 11]	0,34

J. CXCL10 < 37 pg/mL

En raison du pourcentage élevé d'individus [71 à 87 %] ayant un niveau de CXCL10 < au seuil de détection [37 pg/mL], nous avons comparé les pourcentages de mesures indétectables entre les groupes.

	OR [IC 95 %]	P	OR [IC 95 %]	P
Primo	Réf.	–	Réf.	–
Ipergay	0,3 [0,1 – 0,6]	0,0009	0,3 [0,1 – 0,6]	0,001
Âge, années	1,0 [0,9 – 1,0]	0,25	1,0 [0,9 – 1,0]	0,28
Alcool	1,0 [0,5 – 2,2]	0,93	1,1 [0,5 – 2,7]	0,84
Tabac	0,8 [0,4 – 1,6]	0,68	0,7 [0,3 – 1,4]	0,30
IMC				
Normal	Réf.	–	Réf.	–
Surpoids ou obésité	0,5 [0,2 – 1,2]	0,13	0,5 [0,2 – 1,1]	0,12

Estimations obtenues au moyen de modèles de régression linéaire (logistique pour CXCL10) univariés et multivariés.

Abréviations : Coeff., coefficient ; IMC, indice de masse corporelle ; OR, odds ratio ; Réf. Référence

Annexe 5. Étude FEMMES : Article publié dans une revue à comité de lecture

Novelli S., Delobel P., Bouchaud O., Avettand-Fenoël V., Fialaire P., Abel S., Souala F., Raffi F., Catalan P., Weiss L., Meyer L., Goujard C., (2020). Enhanced immunovirological response in women compared to men after antiretroviral therapy initiation during acute and early HIV-1 infection: results from a longitudinal study in the French ANRS PRIMO cohort. *J. Int. AIDS Soc.* 23(4), e25485

RESEARCH ARTICLE

Enhanced immunovirological response in women compared to men after antiretroviral therapy initiation during acute and early HIV-1 infection: results from a longitudinal study in the French ANRS Primo cohort

Sophie Novelli¹ , Pierre Delobel², Olivier Bouchaud³, Véronique Avettand-Fenoel⁴ , Pascale Fialaire⁵, André Cabié⁶, Faouzi Souala⁷, François Raffi⁸, Pilartxo Catalan⁹, Laurence Weiss¹⁰ , Laurence Meyer^{11,§} and Cécile Goujard¹²

[§]**Corresponding author:** Laurence Meyer, Inserm U1018, CESP Equipe 4, Hôpital de Bicêtre, 82 rue du Général Leclerc, 94276 le Kremlin Bicêtre cedex, France. Tel: + 33 1 45 21 23 34. (laurence.meyer@inserm.fr)

Abstract

Introduction: Previous studies have reported better immunovirological characteristics in women compared with men after HIV seroconversion. We investigated whether differences persisted under long-term antiretroviral therapy (ART) in individuals treated since acute and early HIV-1 infection (AHI).

Methods: Data were obtained for 262 women and 1783 men enrolled between 1996 and 2017 in the French multicentre ANRS PRIMO cohort. We modelled the viral response, long-term immune recovery and HIV DNA decay in the 143 women and 1126 men who initiated ART within the first three months of infection.

Results: The participants were mostly white. The mean age was 37 years at AHI diagnosis. Pre-ART viral loads were lower in women than men, 5.2 and 5.6 log₁₀ copies/mL ($p = 0.001$). After ART initiation, women more rapidly achieved viral suppression than men (adjusted hazard ratio: 1.33, 95% confidence interval 1.09 to 1.69). They also experienced a faster increase in CD4⁺ T-cell count and CD4:CD8 ratio during the first months of treatment. Sex-related differences in CD4⁺ T-cell counts were more pronounced with increasing age. This led to a sustained mean difference of 99 to 168 CD4⁺ T-cells/ μ L depending on age between women and men at 150 months of ART. Moreover, CD4:CD8 ratio of women was higher than that of men by 0.31, at 150 months of ART. There was no statistically significant difference between sexes for the levels of HIV DNA over time (mean estimate at the last modelling point: 1.9 log₁₀ copies/ 10^6 PBMCs after 70 months of ART for both sexes).

Conclusions: The high level of immune recovery and decrease in total HIV DNA levels achieved after ART initiation during AHI reinforce the importance of early diagnosis of HIV infection and immediate ART initiation. The immunological benefit of being female increased throughout prolonged ART duration, which may give women additional protection from adverse clinical events and premature ageing.

Keywords: HIV infections; women's health; treatment outcome; CD4:CD8 ratio; CD4 lymphocyte count; viral reservoir

Additional information may be found under the Supporting Information tab for this article.

Received 6 July 2019; Accepted 4 March 2020

Copyright © 2020 The Authors. *Journal of the International AIDS Society* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of the International AIDS Society.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1 | INTRODUCTION

Women comprise more than half of people living with HIV worldwide and have been disproportionately affected by HIV in many regions, in particular young women aged 15 to 24 years [1]. Significant sex differences have been described in the course of HIV-1 disease. Most studies in treatment-naïve patients diagnosed with acute or chronic HIV-1 infection have shown that women have two- to six-fold lower viral loads than men, after adjusting for potential confounders [2]. The mechanisms that

mediate this difference are still not fully understood. Hormones and genes contribute significantly to sex-related differences in outcomes of infection [3]. Differences in the innate function of human plasmacytoid dendritic cells (pDCs) have been established, with pDCs from women exhibiting enhanced TLR7-mediated IFN- α production than pDCs from men [4]. Moreover, both oestrogen and progesterone have been reported to modulate pDCs IFN- α secretion (reviewed by [5,6]).

Determinants of health inequalities other than gender, such as socioeconomic status and geographic origin, may confound

comparison of HIV outcomes between the sexes [7]. Women have shown a lower risk of both mortality and AIDS-related mortality than men in a setting with free access to healthcare and reduced gender inequalities [8]. The effectiveness of antiretroviral therapy (ART) in terms of CD4⁺ T-cell recovery and viral suppression appears to be generally comparable across sexes in chronic infection [6,9]. Nevertheless, research on acute and early HIV infection (hereafter referred to as AHI (acute and early HIV-1 infection)) tends to be preferentially carried out on men who have sex with men [10], and few studies have assessed sex-related disparities in treatment outcomes when ART was initiated during AHI. A previous study reported similar rates of virological suppression and CD4⁺ T-cell gains between men and women [11]. Finally, recent reviews have highlighted the lack of data on sex-related differences in the establishment and size of the viral reservoir [6,12]. Previous studies have described lower total HIV DNA in women than in men in the first months after infection [13] and under long-term suppressive ART [14-16] but no study has assessed it longitudinally.

In France, women accounted for one third of people living with HIV (PLHIV) and 35% of new HIV diagnoses in 2018 [17]. We thus aimed to longitudinally assess whether differences reported in early infection between the sexes persist after years under ART, for women enrolled during AHI in the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) CO6 PRIMO cohort. We modelled the immunovirological response of 143 women treated from AHI with ART over 12 years, and compared their outcomes with those of men.

2 | METHODS

2.1 | Study participants

Since 1996 the ANRS PRIMO Cohort has enrolled in 95 French hospitals patients presenting with acute or early HIV-1 infection, according to the following criteria: (1) an incomplete western blot (i.e. absence of anti-p68 and/or anti-p34), (2) detectable p24 antigenaemia or detectable plasma viral load, associated with either a negative or weakly reactive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or a negative western blot or (3) an interval <3 months between a negative and positive ELISA. The cohort was approved by the Ile-de-France-3 Ethics Committee and patients gave their informed consent to participate.

2.2 | Measurements

CD4⁺ T-cell counts and plasma HIV-1 RNA were routinely measured at enrolment, at months 1, 3 and 6 and every six months thereafter. Plasma and whole blood samples were collected and frozen at enrolment, then at months 1, 3, 6 and 12, and every 12 months thereafter. Total cell-associated HIV-1-DNA was measured at a central laboratory from frozen peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), using the real-time PCR GENERIC HIV-DNA assay, with a threshold of <20 copies/10⁶ PBMCs [18]. Fiebig staging was estimated afterwards for the analyses from data collected at enrolment in the cohort.

Table 1. Characteristics of patients at the acute and early HIV-1 infection diagnosis in the ANRS Primo cohort

Characteristics	Women (n = 262)	Men (n = 1783)	p-value ^a
Age, years	38.0 (12.2)	37.0 (10.6)	0.12
Geographical origin, Sub-Saharan African	19.1 (50)	3.3 (58)	<0.0001
Education level			<0.0001
Primary	13.4 (35)	6.6 (117)	
Secondary	52.3 (137)	37.1 (661)	
Tertiary	27.9 (73)	51.9 (926)	
Smoker	33.2 (87)	43.7 (779)	0.001
Route of HIV acquisition			0.45
Sexual route	94.3 (247)	94.9 (1692)	
Injecting drug use	0.4 (1)	0.2 (3)	
Other or Unknown	5.3 (14)	4.9 (88)	
Positive CMV serology ^b	76.0 (199)	79.8 (1423)	0.03
Hepatitis B co-infection ^c	4.5 (11)	2.5 (41)	0.08
Hepatitis C co-infection ^d	2.8 (7)	3.0 (48)	0.88
Fiebig stages			0.32
I	0 (0)	0 (0)	
II to III	31.3 (82)	37.1 (661)	
IV	45.0 (118)	41.3 (736)	
V	10.7 (28)	9.8 (175)	
VI	11.8 (31)	10.4 (185)	
Missing	1.1 (3)	1.4 (26)	
B Subtype	36.6 (96)	67.9 (1211)	<0.0001
Symptomatic acute HIV-1 infection	80.5 (211)	88.4 (1576)	<0.0001
CD4 ⁺ T-cell count, cells/μL	584 (255)	535 (247)	0.002
CD4:CD8 ratio	0.7 (0.5)	0.6 (0.4)	<0.0001
Plasma HIV RNA, log ₁₀ copies/mL	4.8 (1.2)	5.3 (1.1)	<0.0001
HIV DNA level, log ₁₀ copies/10 ⁶ PBMCs	3.2 (0.6)	3.3 (0.6)	0.003
Time from infection to ART initiation			0.02
≤3 months	54.6 (143)	63.2 (1126)	
>3 months	36.6 (96)	30.5 (543)	
Did not initiate ART	8.8 (23)	6.4 (114)	

Data are presented as the mean (standard deviation) or percentage (n). ART, antiretroviral therapy; CMV, cytomegalovirus; ANRS, National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis; HIV, human immunodeficiency virus; PBMCs, peripheral mononuclear blood cells.

^aZ-test for continuous data, χ^2 or Fisher's exact test for categorical data; ^bdata available for 232 women and 1574 men; ^cparticipants were classified as HBV co-infected if positive for HbS antigenaemia. Data available for 247 women and 1632 men; ^dparticipants were classified as HCV co-infected if HCV-positive by PCR or serology test. Data available for 247 women and 1595 men.

2.3 | Statistical analyses

All participants who were enrolled in the ANRS PRIMO cohort within the period between June 1996 through

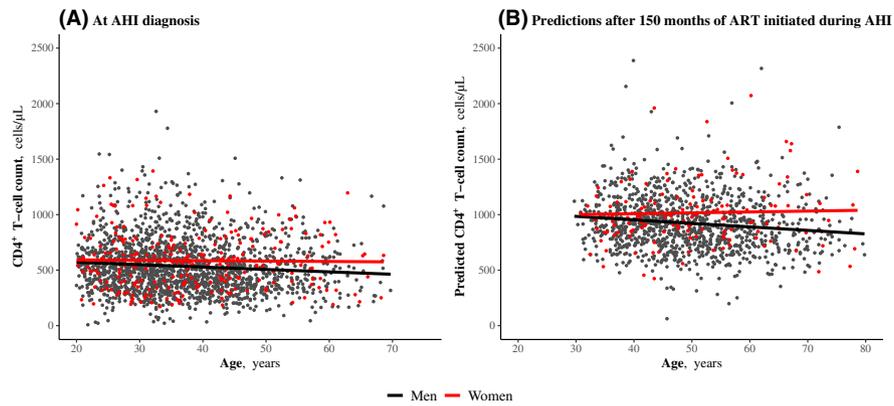


Figure 1. Sex-related differences in CD4⁺ T-cell count depending on age. (a) At AHI diagnosis. Points over 2500 cells/μL were cut from the graph for better visibility. **(b)** After 150 months of ART initiated during AHI. Scatterplot of predicted values of CD4⁺ T-cell count obtained by mixed model. Regression lines of predicted values on age, depending on sex. Points over 2500 cells/μL were cut from the graph for better visibility. AHI, acute and early HIV infection; ART, antiretroviral therapy.

November 2017, and with a viral load and a CD4⁺ T-cell count measurement prior to ART initiation were eligible for this study.

First we analysed sex-related differences in immunovirological markers during AHI using multiple linear regression models, adjusted for potential confounders including age and geographical origin (Sub-Saharan African vs. others). Continuous variables that did not fulfil the linearity assumption were modelled using fractional polynomials.

Then we focused on early treated participants, that is participants who initiated ART within the first three months of infection. The date of infection was estimated as the date of symptom onset minus 15 days, or the date of the incomplete western blot finding minus one month or the midpoint between a negative and a positive ELISA result for asymptomatic patients. Among these early-treated patients, we estimated the time to viral suppression and the time to viral rebound under ART after the first viral suppression. We defined the time to viral suppression as the time to the first viral load <50 copies/mL after starting ART. Time to viral rebound was defined as the time to the first single viral load >1000 copies/mL or the first of two consecutive viral loads >500 copies/mL after achievement of viral suppression within the 12 months following ART initiation. Hazard ratios (HRs) for the association between sex and time to viral response/rebound were calculated using Cox proportional hazards models, which allowed us to adjust for potential cofounders. Finally, we modelled and compared the dynamics of CD4⁺ T-cell counts, CD4:CD8 ratios and HIV DNA levels under ART between the sexes, using piecewise linear mixed-effects models with random coefficients. Follow-up was truncated at 150 months for the mixed models (70 months for HIV DNA), given that the subsequent measures represented less than 5% of the studied subjects. To estimate the magnitude of sex-related differences by increasing age, we regressed predicted CD4⁺ counts after 150 months of ART on sex, age and an interaction term between age and sex. Some participants had experienced planned ART interruptions in clinical trials. Such individuals were censored on the date of ART discontinuation for interruptions ≥15 days for the modelling of viral response

and viral rebound, and ≥3 months otherwise. All analyses were performed using R software (R Core Team 2015).

3 | RESULTS

3.1 | Study population

We studied 262 women and 1783 men enrolled in the PRIMO cohort (Figure S1). The mean age at AHI diagnosis was 37 years. Participants were mostly (95%) infected by the sexual route. Fiebig stages at AHI diagnosis were 36.3, 41.8 and 20.5% of stages I to III, IV and V to VI respectively (1.4% missing data).

We compared the baseline characteristics of the female and male participants (Table 1). Median age (interquartile range, IQR) was 36 (28 to 46) and 36 (29 to 44) years for women and men respectively. Women experienced symptomatic AHI less often, and had an average of 49 more CD4⁺ T-cells/μL than men ($p = 0.002$), along with lower plasma viral loads and HIV DNA levels (mean differences: $-0.5 \log_{10}$ copies/mL, $p < 0.0001$ and $-0.1 \log_{10}$ copies/ 10^6 PBMCs, $p = 0.003$ respectively). These sex-related differences persisted after adjusting for potential confounders, including age, geographical origin, smoking status, time from infection and calendar period. Alternative adjustment for Fiebig stages instead of time from infection led to similar results.

We found evidence of an interaction of age with sex-related differences in CD4⁺ T-cell counts and HIV DNA levels measured at AHI diagnosis: CD4⁺ T-cell counts decreased and HIV DNA levels increased with age in men, whereas these parameters remained stable in women. Thus, sex-related differences were more marked in older participants (Figure 1a, Table S1).

The median follow-up in the cohort was 66.1 months (95% confidence interval (CI), 63.5 to 71.5), estimated using the reverse Kaplan-Meier method. Retention in the cohort was similar between the sexes: the adjusted (a)HR of being lost to follow-up or voluntarily interrupting the follow-up was of 0.99, 95% CI (0.79 to 1.23) for women vs. men (Table 2).

Sixty women experienced pregnancy and 45 gave birth during their follow-up in the cohort. Clinical AIDS-events were rare during the follow-up period: three women and 45 men developed AIDS-defining events. All-cause mortality did not differ between the sexes (log rank test $p = 0.73$). Nine deaths (3.4%) occurred among women, of which one was AIDS-related (pneumonia), and 44 (2.5%) among men, of which four were AIDS-related (tuberculosis, 2; non-Hodgkin lymphoma, 2). Most of the participants who died (88%) had a last viral load measurement <50 copies/mL (measurement within the year before death).

3.2 | Responses to ART after initiation during AHI

We further focused on the 143 women and 1126 men who initiated ART within three months of infection. The first line ART regimen was based on a boosted protease inhibitor (PI) for most individuals. Among women, 45% received a boosted PI-based regimen, 20% an integrase inhibitor (INSTI)-based regimen and 11% a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)-based regimen. Among men, the distribution was 53, 27 and 6% for PI-, INSTI- and NNRTI-based regimens respectively.

Mean pre-ART HIV RNA levels were 5.2 and 5.6 \log_{10} copies/mL for women and men respectively ($p = 0.001$). Rates of viral suppression after ART initiation were high; women demonstrated a shorter time to viral response than men (log rank test, $p = 0.01$). By six months, 72.3% of women (95% CI, 63.0 to 79.2) and 61.3% of men (95% CI, 58.2 to 64.2) achieved viral suppression at a threshold of <50 copies/mL. By 12 months, this frequency had increased to 94.3% of women (95% CI, 87.7 to 97.4) and 88.3% of men (95% CI, 86.0 to 90.2). Women still showed higher rate of viral suppression than men in a Cox model that took into account other predictive factors, including time from infection and pre-ART viral load: adjusted hazard ratio (aHR) 1.33, 95% CI (1.09 to 1.69), $p = 0.03$ (Table 2). This better response in women was even more marked when considering only participants enrolled after 2008, mostly treated with more potent drugs such as darunavir/ritonavir and integrase inhibitors: aHR 1.88, 95% CI (1.34 to 2.65), $p < 0.0001$. Viral rebound under ART after a first viral response occurred in 5% of the participants, with no difference in time to rebound between sexes.

Next we longitudinally modelled CD4⁺ T-cell recovery, CD4:CD8 ratio restoration and HIV DNA decay under ART. The three markers followed a classical three-slope dynamics, with all slopes significantly differing from 0. Increases in the CD4⁺ T-cell count and CD4:CD8 ratio and decline in HIV DNA levels were most marked during the first two months of ART and gradually slowed down thereafter, but continued through the end of follow-up (Figure 2). Overall, participants achieved high levels of immune restoration and reduction of total HIV DNA levels. After 150 months of ART, the mean (95% CI) CD4⁺ T-cell count and CD4:CD8 ratio were 923 cells/ μ L (883 to 963) and 1.61 (1.5 to 1.7), and the mean HIV DNA level after 70 months of ART was 1.9 \log_{10} copies/ 10^6 PBMCs (1.8 to 2.0).

We assessed specific long-term sex-related effects through models adjusted for pre-ART viral load, time from infection to ART initiation, geographical origin, age at ART initiation and calendar period (Table S2). At ART initiation, women had

Table 2. Retention in care in the PRIMO cohort and virological outcomes after ART initiation during acute HIV-1 infection according to sex

Outcomes	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
All participants				
Withdrawal of follow-up ^a				
Men, n = 1679	–	–	–	–
Women, n = 239	0.99 (0.79, 1.23)	0.91	0.98 (0.78, 1.23)	0.89
Patients who initiated ART within three months of infection				
Viral suppression below 50 copies/mL ^b				
Men, n = 896	–	–	–	–
Women, n = 109	1.28 (1.06, 1.55)	0.01	1.33 (1.09, 1.69)	0.03
Viral suppression below 50 copies/mL ^c				
ART initiation after 2008				
Men, n = 596	–	–	–	–
Women, n = 52	1.43 (1.10, 1.86)	0.01	1.88 (1.34, 2.65)	<0.0001
Viral rebound under ART ^d				
Men, n = 833	–	–	–	–
Women, n = 105	1.59 (0.75, 3.40)	0.23	1.19 (0.55, 2.56)	0.66

Results are based on Cox proportional hazards models. ART, antiretroviral therapy; HR, hazard ratio.

^aLoss to follow-up or voluntary cessation. The multivariate model was adjusted for age, geographical origin and education level; ^bthe multivariate model was adjusted for age, geographical origin, time from infection to ART initiation and body mass index and stratified by quantiles of viral load at ART initiation and year of ART initiation; ^csame as b, plus the multivariate model was stratified by first ART regimen (with or without integrase inhibitor); ^dfirst single viral load >1000 copies/mL or the first of two consecutive viral loads >500 copies/mL after achievement of viral suppression within 12 months following ART initiation. The multivariate model was adjusted for age and geographical origin and stratified by calendar period.

higher CD4⁺ T-cell counts than men, and this was even more marked in older individuals in the cohort, as previously shown for all participants in AHI (Figure 1a). In addition to such a pre-ART advantage, women experienced a faster increase in CD4⁺ T-cell counts than men during the first months of ART (+3.4 cells/ μ L per month from month 2 to month 15, $p = 0.03$). The difference between men and women thus strengthened on ART. For example women who were 45 years old at ART initiation had a mean of 100 cells/ μ L more than men of the same age ($p < 0.0001$) and after 150 months of ART, the difference was 151 cells/ μ L ($p = 0.02$) (Table 3, Figure 1b).

Similarly, women had a higher mean CD4:CD8 ratio than men at ART initiation (+0.12 in mean, $p = 0.003$). Women

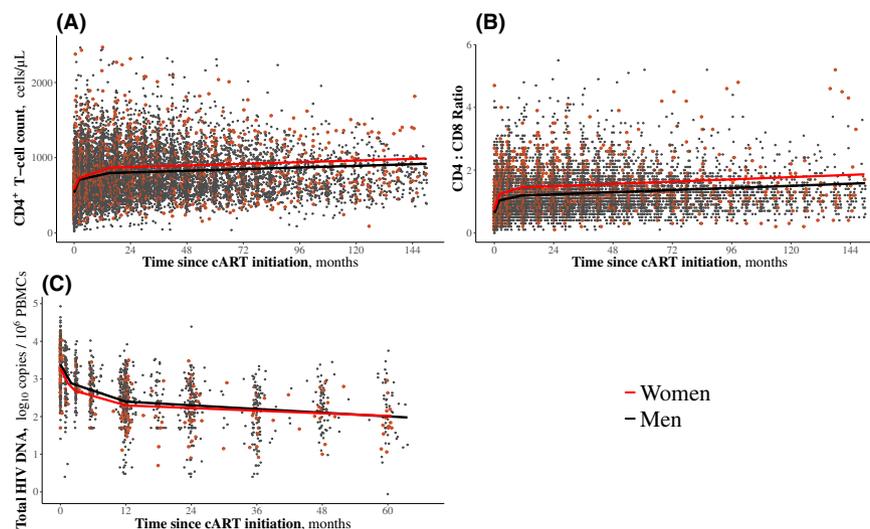


Figure 2. Immunovirological marker dynamics after ART initiation during acute and early HIV infection. Immunovirological marker dynamics were estimated using mixed models with random coefficients. (a) CD4⁺ T-cell count: model run from 142 women and 1113 men. Points over 2000 cells/ μ L were cut from the graph for better visibility. **(b)** CD4:CD8 ratio: model run from 142 women and 1110 men. Points over 6 were cut from the graph for better visibility. **(c)** HIV DNA levels: model run from 70 women and 353 men. ART, antiretroviral therapy.

experienced a faster increase in their CD4:CD8 ratio during the first two months of treatment, leading to an even more marked mean difference of +0.31 after 150 months of ART ($p = 0.03$). Among participants treated for more than three years, 77% of women and 66% of men had a CD4:CD8 ratio >1 at their last visit.

Women over the age of 40 years had lower HIV DNA levels than men at ART initiation, whereas there was no significant sex-related difference in younger participants. With long-term ART, women and men achieved similar levels of HIV DNA, regardless of their age at ART initiation (Table 3).

3.3 | Sensitivity analyses

For all the analyses, an alternative adjustment for viral subtype instead of geographical origin only marginally changed the estimations of sex-related differences. Moreover, models either adjusted for viral subtype and restricted to non-African participants, or adjusted for the geographical origin and restricted to participants infected by a non-B subtype, led to results consistent with the main analysis. Finally, exclusion of women who experienced pregnancy during follow-up only marginally changed the results.

4 | DISCUSSION

We assessed sex-related disparities in HIV outcomes for 262 women and 1783 men of the French ANRS PRIMO Cohort, one of the largest cohorts of subjects diagnosed during AHI. At AHI diagnosis, women had better immunovirological parameters, that is significantly higher CD4⁺ T-cell counts and CD4:CD8 ratios and lower viral loads than men, as already described in seroconverters [11,19,20]. We assessed how these sex-related differences evolved after ART initiation during AHI over a period of more than 12 years of ART. Women experienced a faster viral suppression than men, along with a

faster increase in their CD4⁺ T-cell counts and CD4:CD8 ratios during the first months of treatment, leading to even more marked differences between men and women for these parameters. After 150 months of ART, women had a mean of +99 to 168 more CD4⁺ T-cells/ μ L than men and CD4:CD8 ratio of women was higher than that of men by 0.31. Both women and men achieved low levels of HIV DNA: 1.9 log₁₀ copies/ 10^6 PBMCs in mean after 70 months of ART, with no sex-related difference.

A major strength of our study was the long period of follow-up, up to 12.5 years from AHI diagnosis. Moreover, we could adjust for most known confounders apart from age, such as smoking status, geographical origin, viral subtype and cytomegalovirus status. Taking into account geographical origin was of particular interest since some recent studies showed an association between ethnicity and reservoir size [21,22]. We focused on participants treated since their AHI diagnosis because they received management close to current recommendations [23,24].

As in other studies [25-27], ART initiation during AHI rapidly led to high rates of viral suppression and near 90% of participants were virally suppressed by 12 months. Subsequent viral rebound while on ART was uncommon and time to viral rebound was similar between men and women. The better viral response we observed in women was not explained by differences in pre-ART viral loads or first ART regimen and contrasts with the results of most previous studies, including subgroup analyses of recent trials, which found similar rates of virological suppression between the sexes [9,28-32]. However, these studies were conducted with participants who mostly initiated ART during later stages of infection. One cohort study of individuals diagnosed and mainly treated from AHI reported no sex-related difference in virological response, but at a threshold of 400 copies/mL, and in a context of socioeconomic conditions specific to the USA, as quoted by the authors [11]. This is certainly another strength of our study, in which we compared virological responses in men and

Table 3. Mean estimated difference in immunovirological marker levels between the sexes

Age at ART initiation, years	At ART initiation		After 150 months under ART	
	Estimate (95% CI)	p-value ^a	Estimate (95% CI)	p-value ^a
Difference in CD4 ⁺ T-cells count, women versus men (reference), cells/ μ L ^b				
30	+ 48 (–1, 95)	0.05	+ 99 (–34, 231)	0.14
35	+ 65 (22, 107)	0.002	+ 116 (–13, 246)	0.09
40	+ 83 (40, 123)	<0.0001	+133 (4, 263)	0.04
45	+ 100 (52, 145)	<0.0001	+151 (20, 281)	0.02
50	+ 118 (63, 172)	<0.0001	+168 (35, 301)	0.01

Age at ART initiation, years	At ART initiation		After 150 months under ART	
	Estimate (95% CI)	p-value ^a	Estimate (95% CI)	p-value ^a
Difference in the CD4:CD8 Ratio, women versus men (reference) ^c				
Regardless of age at ART initiation	+0.12 (0.04, 0.19)	0.003	+0.31 (0.03, 0.60)	0.03

Age at ART initiation, years	At ART initiation		After 70 months under ART	
	Estimate (95% CI)	p-value ^a	Estimate (95% CI)	p-value ^a
Difference in HIV DNA levels, women versus men (reference), log ₁₀ copies/10 ⁶ PBMCs ^d				
30	–0.01 (–0.17, 0.16)	0.95	+0.12 (–0.18, 0.43)	0.43
35	–0.07 (–0.21, 0.07)	0.33	+0.06 (–0.24, 0.35)	0.71
40	–0.14 (–0.28, 0.004)	0.06	–0.10 (–0.31, 0.29)	0.95
45	–0.20 (–0.36, –0.05)	0.01	–0.07 (–0.38, 0.23)	0.62
50	–0.27 (–0.46, –0.08)	0.01	–0.14 (–0.46, 0.18)	0.38

Estimates were predicted by a mixed model with random coefficients. ART, antiretroviral therapy

^aSignificance test of the difference from 0; ^bthe model was adjusted for geographical origin, age at antiretroviral therapy (ART) initiation, viral load at ART initiation, time from infection to ART initiation, smoking status as a time-dependent variable and calendar period; ^cthe model was adjusted for geographical origin, age at ART initiation, viral load at ART initiation, time from infection to ART initiation, smoking status as a time-dependent variable, calendar period and CMV coinfection status at baseline; ^dthe model was adjusted for geographical origin, age at ART initiation, viral load at ART, time from infection to ART initiation and calendar period.

women with a threshold of 50 copies/mL and in a large number of women.

Both men and women achieved high levels of immune restoration. The dynamics of CD4⁺ T-cell counts, CD4:CD8 ratios and HIV DNA levels were still ongoing at the end of follow-up. This confirms the benefit of early ART initiation and long-term ART to sustainably improve immune recovery [33–36]. The immunological advantage women had over men during AHI strengthened over the first year of ART and was then maintained with sustained ART. Some studies have reported that women have greater CD4⁺ gain than men one to three years after initiating ART [31,37–41], whereas in others, CD4⁺ T-cell counts rose similarly between men and women [29,42–45]. Here we observed that women retained a higher CD4⁺ T-cell count than men throughout follow-up under ART. After 12.5 years, women had a mean of 99 to 168 more CD4⁺ cells/ μ L than men. We also observed a long-term difference of +0.31 in the CD4:CD8 ratio between women and men, in accordance with the results of previous studies [34,46–49]. Such differences in CD4⁺ T-cell counts and CD4:CD8 ratio are similar to that reported between the sexes in non-HIV individuals [50–52]. Higher CD4 counts and CD4:CD8 ration

observed in women under long-term ART compared to men may be partially or totally explained by a return to sex-related differences observed in uninfected individuals. ART may restore the normal homeostatic regulation of CD4⁺ T-cell numbers by suppressing HIV-1 replication [40]. A low CD4:CD8 ratio has been linked to increased risk of non-AIDS morbidity, independently of CD4⁺ T-cell count [53,54]. The CD4:CD8 ratio generally negatively correlates with markers of immune activation [55]. Thus, the difference in the CD4⁺ T-cell count and the CD4:CD8 ratio we observed may be of clinical relevance from a life-long perspective.

We did not observe any sex-related difference in long-term levels of total HIV DNA under ART, contrary to two cross-sectional studies that reported lower levels in women [14,15]. Most of participants of these studies were chronic initiators, whereas ART initiated during AHI is a major determinant of viral reservoir reduction [16,56–58]. Here, HIV persistence was evaluated by measure of total HIV DNA in peripheral blood. This marker has been shown to be a clinical relevant marker [59] and a good predictor of the viral outgrowth [60]. Nevertheless, it does not reflect HIV reservoir activity, which may differ between the sexes. In a limited number of

participants who were matched for the duration of viral suppression, CD4⁺ T-cell count and nadir CD4⁺ T-cell count, Scully *et al* [61] reported that despite similar HIV DNA levels in CD4⁺ T-cells, women showed lower levels of HIV reservoir activity than men, estimated by both single copy assay and multiply spliced HIV RNA. Interestingly, another cross-sectional study reported a non-statistically significant trend toward a smaller replication-competent reservoir in women compared with men in Ugandan virally suppressed participants, but not in Americans [22]. Such differences in HIV reservoir activity between the sexes but also ethnic groups are relevant to strategies for an HIV cure and need to be evaluated in larger cohorts.

Sex-related differences in CD4⁺ T-cell counts were more pronounced with increasing age. We observed that the CD4⁺ T-cell count decreased with age in men, both at AHI diagnosis and after years of sustained ART, whereas it did not in women. This adds to results of a previous study, in which the better short-term CD4⁺ responses in women, with respect to men, tended to be more pronounced among individuals ≥ 50 years of age (vs < 50) [38]. The reasons for such a differential impact of age according to sex in ageing patients is yet to be clarified, including the effect of the menopause status in HIV women. Decreased levels of IFN- α in women that go along with low oestrogen levels after the menopause could play a role by sustaining CD4⁺ T-cell count in older women. IFN- α contributes to innate control of infection even if it may also provide target cells for the virus during acute infection and in that way be deleterious for the outcome of infection. Higher levels of IFN- α in younger women might lead to increased target cell recruitment to HIV replication sites and thus explained similar levels of HIV DNA levels between men and women in younger participants.

Our study has some limitations. Data on adherence were not available. Nevertheless, the large majority of participants showed a sustained virological response, similar between men and women. Therefore, the long-term immune differences in response to ART that we observed between the sexes are unlikely to be explained by differences in adherence to treatment. Another limit may be the underrepresentation of women included in the PRIMO cohort compared to the population of PLHIV in France. Thirteen per cent of our participants were women, whereas women represent 23% of all early HIV diagnosis in France in 2018 [17]. Moreover, more regular screening of HIV infection in men who have sex with men explain why they were more likely to be diagnosed with AHI and therefore enrolled in the PRIMO cohort than women. The underrepresentation of women in HIV clinical research is still an important caveat and needs to be addressed worldwide in clinical settings.

5 | CONCLUSIONS

Our results show the high immunological efficacy of long-term ART in men and women and its sustainability. The immunological benefit of being female increased throughout prolonged ART duration. Whether this increased benefit may give women additional protection from adverse clinical events and premature ageing is yet to be further investigated.

AUTHORS' AFFILIATIONS

¹Paris-Saclay University, UVSQ, Inserm, CESP, U1018, Le Kremlin-Bicêtre, France; ²Department of Infectious and Tropical Diseases, Toulouse University Hospital, Toulouse, France; ³Department of Infectious and Tropical Diseases, Avicenne Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Bobigny, France; ⁴Institut Cochin – CNRS 8104, INSERM U1016, AP-HP, Laboratoire de Microbiologie clinique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris Descartes, Paris, France; ⁵Department of Infectious and Tropical Diseases, Angers University Hospital, Angers, France; ⁶Department of Infectious Diseases, University Hospital of Martinique, Fort-de-France, France; ⁷Department of Infectious and Tropical Diseases, Rennes University Hospital, Rennes, France; ⁸Infectious diseases department and Inserm CIC 1413, University Hospital of Nantes, Nantes, France; ⁹Department of Internal Medicine, AP-HP, Bicêtre Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France; ¹⁰Service d'Immunologie Clinique, AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France; ¹¹Inserm, CESP, U1018, Department of Public Health and Epidemiology, AP-HP, Bicêtre Hospital, Paris-Saclay University, Le Kremlin-Bicêtre, France; ¹²Inserm, CESP, U1018, Department of Internal Medicine, AP-HP, Bicêtre Hospital, Paris-Saclay University, Le Kremlin-Bicêtre, France

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

LM and CG designed the cohort and the research study. AC, FR, FS, LW, OB, PC, PD, PF and VA-F, contributed the data. SN performed the statistical analyses and LM supervised them. SN, LM and CG wrote the paper. All authors read and approved the final manuscript.

ABBREVIATIONS

aHR, adjusted hazard ratio; AHI, acute and early HIV-1 infection; ANRS, National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis; ART, antiretroviral therapy; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; HR, hazard ratio; PBMCs, peripheral mononuclear blood cells; pDCs, plasmacytoid dendritic cells; PLHIV, people living with HIV.

ACKNOWLEDGEMENT

We thank all the patients and physicians who participated in the ANRS PRIMO cohort (see the Appendix S1).

FUNDING

This work was supported by the ANRS and a doctoral grant from the Paris-Saclay University to SN.

REFERENCES

1. UN Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Ending AIDS progress towards the 90–90–90 targets [Internet]. [cited 2018 Aug 4]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf
2. Gandhi M, Bacchetti P, Miotti P, Quinn TC, Veronese F, Greenblatt RM. Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? *Clin Infect Dis*. 2002;35(3):313–22.
3. vom Steeg LG, Klein SL. Sex matters in infectious disease pathogenesis. *PLOS Pathog*. 2016;12:e1005374.
4. Meier A, Chang JJ, Chan ES, Pollard RB, Sidhu HK, Kulkarni S, et al. Sex differences in the TLR-mediated response of pDCs to HIV-1 are associated with higher immune activation in infected women. *Nat Med*. 2009;15(8):955–9.
5. Ziegler S, Altfeld M. Sex differences in HIV-1-mediated immunopathology. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(2):209–15.
6. Scully EP. Sex differences in HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018;15(2):136–46.
7. Greig JM, Anderson J. Optimizing antiretroviral therapy for women living with HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(1):46–52.

8. Jarrin I, Geskus R, Bhaskaran K, Prins M, Perez-Hoyos S, Muga R, et al. Gender differences in HIV progression to AIDS and death in industrialized countries: slower disease progression following HIV seroconversion in women. *Am J Epidemiol*. 2008;168(5):532–40.
9. Nicastrì E, Leone S, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati L, Chiesi A, et al. Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(4):724–32.
10. Dong KL, Moodley A, Kwon DS, Ghebremichael MS, Dong M, Ismail N, et al. Detection and treatment of Fiebig stage I HIV-1 infection in young at-risk women in South Africa: a prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2018;5(1):e35–44.
11. Meditz AL, MaWhinney S, Allshouse A, Feser W, Markowitz M, Little S, et al. Sex, race, and geographic region influence clinical outcomes following primary HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2011;203(4):442–51.
12. Addo MM, Altfield M. Sex-based differences in HIV type 1 pathogenesis. *J Infect Dis*. 2014;209 Suppl 3:S86–92.
13. Rouzioux C, Hubert J-B, Burgard M, Deveau C, Goujard C, Bary M, et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis*. 2005;192(1):46–55.
14. Cuzin L, Pugliese P, Sauné K, Allavena C, Ghosn J, Cottalorda J, et al. Levels of intracellular HIV-DNA in patients with suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2015;29(13):1665–71.
15. Fourati S, Flandre P, Calin R, Carcelain G, Soulie C, Lambert-Niclot S, et al. Factors associated with a low HIV reservoir in patients with prolonged suppressive antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(3):753–6.
16. Novelli S, Lécroux C, Avettand-Fenoel V, Seng R, Essat A, Morlat P, et al. Long-term therapeutic impact of the timing of antiretroviral therapy in patients diagnosed with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis*. 2018;66(10):1519–27.
17. Santé Publique France. Découvertes de séropositivité VIH et diagnostics de SIDA - France, 2018. *Bull Santé Publique* [Internet]. 2019 Oct 9 [cited 2019 Oct 10]; Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-sida-octobre-2019>
18. Avettand-Fènoël V, Chaix M-L, Blanche S, Burgard M, Floch C, Toure K, et al. LTR real-time PCR for HIV-1 DNA quantitation in blood cells for early diagnosis in infants born to seropositive mothers treated in HAART area (ANRS CO 01). *J Med Virol*. 2009;81(2):217–23.
19. Touloumi G, Pantazis N, Babiker AG, Walker SA, Katsarou O, Karafoulidou A, et al. Differences in HIV RNA levels before the initiation of antiretroviral therapy among 1864 individuals with known HIV-1 seroconversion dates. *AIDS Lond Engl*. 2004;18(12):1697–705.
20. Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis*. 1999;180(3):666–72.
21. Bachmann N, von Siebenthal C, Vongrad V, Turk T, Neumann K, Beerwinkel N, et al. Determinants of HIV-1 reservoir size and long-term dynamics during suppressive ART. *Nat Commun*. 2019;10(1):1–11.
22. Prodger JL, Lai J, Reynolds SJ, Keruly JC, Moore RD, Kasule J, et al. Reduced frequency of cells latently infected with replication-competent human immunodeficiency virus-1 in virally suppressed individuals living in Rakai, Uganda. *Clin Infect Dis*. 2017;65(8):1308–15.
23. Hoen B, Bonnet F, Delobel P, Goujard C, L'Henaff M, Matheron S, et al. Initiation d'un premier traitement antirétroviral (avril 2018). In: *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS* [Internet]. 2017. Available from: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_epidemiopdf
24. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016. 480 p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1
25. Crowell TA, Phanuphak N, Pinyakorn S, Kroon E, Fletcher JLK, Colby D, et al. Virologic failure is uncommon after treatment initiation during acute HIV infection. *AIDS*. 2016;30(12): 1943–50.
26. Kassutto S, Maghsoudi K, Johnston MN, Robbins GK, Burgett NC, Sax PE, et al. Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initiated during acute or early HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis*. 2006;42(7):1024–31.
27. Fidler S, Olson AD, Bucher HC, Fox J, Thornhill J, Morrison C, et al. Virological blips and predictors of post treatment viral control after stopping ART started in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74(2):126–33.
28. Castilho JL, Melekhin VV, Sterling TR. Sex differences in HIV outcomes in the highly active antiretroviral therapy era: a systematic review. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(5):446–56.
29. Squires KE, Young B, Santiago L, Dretler RH, Walmsley SL, Zhao HH, et al. Response by gender of HIV-1-infected subjects treated with abacavir/lamivudine plus atazanavir, with or without ritonavir, for 144 weeks. *HIV/AIDS Auckl NZ*. 2017;9:51–61.
30. Squires K, Bekker L-G, Katlama C, Yazdanpanah Y, Zhou Y, Rodgers AJ, et al. Influence of sex/gender and race on responses to raltegravir combined with tenofovir-emtricitabine in treatment-naïve human immunodeficiency virus-1 infected patients: pooled analyses of the STARTMRK and QDMRK studies. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofw047.
31. Currier J, Bridge DA, Hagns D, Zorrilla CD, Feinberg J, Ryan R, et al. Sex-based outcomes of darunavir-ritonavir therapy: the GRACE (Gender, Race, and Clinical Experience) study. *Ann Intern Med*. 2010;153(6):349–57.
32. Saunders P, Goodman AL, Smith CJ, Marshall N, O'Connor JL, Lampe FC, et al. Does gender or mode of HIV acquisition affect virological response to modern antiretroviral therapy (ART)? *HIV Med*. 2016;17(1):18–27.
33. Caby F. CD4/CD8 ratio restoration in long-term treated HIV-1-infected individuals: Incidence and determinants. *AIDS*. 2017;31(12): 1685–95.
34. Davy-Mendez T, Napravnik S, Zakharova O, Kuruc J, Gay C, Hicks CB, et al. Acute HIV infection and CD4/CD8 ratio normalization after antiretroviral therapy initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79(4):510–8.
35. Thornhill J, Inshaw J, Oomeer S, Kaleebu P, Cooper D, Ramjee G, et al. Enhanced normalisation of CD4/CD8 ratio with early antiretroviral therapy in primary HIV infection. *J Int AIDS Soc*. 2014;17 4 Suppl 3:19480.
36. Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(3):218–30.
37. Barber TJ, Geretti AM, Anderson J, Schwenk A, Phillips AN, Bansi L, et al. Outcomes in the first year after initiation of first-line HAART among heterosexual men and women in the UK CHIC Study. *Antivir Ther*. 2011;16(6):805–14.
38. Blanco JR, Jarrin I, Pérez-Elías MJ, Gutiérrez F, Hernández-Quero J, Portilla J, et al. Combined effect of sex and age in response to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 2016;22(1):21–9.
39. Collazos J, Asensi V, Cartón JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS Lond Engl*. 2007;21(7):835–43.
40. Gandhi RT, Spritzler J, Chan E, Asmuth DM, Rodriguez B, Merigan TC, et al. Effect of baseline- and treatment-related factors on immunologic recovery after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1-positive subjects: results from ACTG 384. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(4): 426–4.
41. Maskew M, Brennan AT, Westreich D, McNamara L, MacPhail AP, Fox MP. Gender differences in mortality and CD4 count response among virally suppressed HIV-positive patients. *J Womens Health*. 2013;22(2):113–20.
42. Thorsteinsson K, Ladelund S, Jensen-Fangel S, Johansen IS, Katzenstein TL, Pedersen G, et al. Impact of gender on response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients: a nationwide population-based cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12(1):293.
43. Nicastrì E, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati L, Chiesi A, Geraci A, et al. Gender differences in clinical progression of HIV-1-infected individuals during long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005;19(6): 577–83.
44. Moore AL, Kirk O, Johnson AM, Katlama C, Blaxhult A, Dietrich M, et al. Virologic, immunologic, and clinical response to highly active antiretroviral therapy: the gender issue revisited. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(4):452–461.
45. Fardet L, Mary-Krause M, Heard I, Partisani M, Costagliola D. Influence of gender and HIV transmission group on initial highly active antiretroviral therapy prescription and treatment response. *HIV Med*. 2006;7(8):520–9.
46. Caby F. CD4+/CD8+ ratio restoration in long-term treated HIV-1-infected individuals. *AIDS*. 2017;31(12):1685.
47. Torti C, Prosperi M, Motta D, Digiambenedetto S, Maggiolo F, Parainfo G, et al. Factors influencing the normalization of CD4+ T-cell count, percentage and CD4+/CD8+ T-cell ratio in HIV-infected patients on long-term suppressive antiretroviral therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(5):449–58.
48. Winston A, Jose S, Fisher M, Walsh J, Nelson M, Gilson R, et al. Host, disease, and antiretroviral factors are associated with normalization of the CD4: CD8 ratio after initiating antiretroviral therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1682–5.e1.
49. Han WM, Apornpong T, Kerr SJ, Hirasuthikul A, Gatechompol S, Do T, et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. *AIDS Res Ther*. 2018;15(1):13.

50. Maini MK, Gilson RJ, Chavda N, Gill S, Fakoya A, Ross EJ, et al. Reference ranges and sources of variability of CD4 counts in HIV-seronegative women and men. *Genitourin Med.* **1996**;72(1):27–31.

51. Malaza A, Mossong J, Bärnighausen T, Viljoen J, Newell M-L. Population-based CD4 counts in a rural area in South Africa with high HIV prevalence and high antiretroviral treatment coverage. *PLoS ONE.* **2013**;8:e70126.

52. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, Neuland CY, Pankiw-Trost LK, Blattner WA, et al. The influence of age, race, and gender on peripheral blood mononuclear-cell subsets in healthy nonsmokers. *J Clin Immunol.* **1989**;9(3):214–22.

53. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog.* **2014**;10:e1004078.

54. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastri E, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV.* **2015**;2(3):e98–106.

55. Serrano-Villar S, Deeks SG. CD4/CD8 ratio: an emerging biomarker for HIV. *Lancet HIV.* **2015**;2(3):e76–7.

56. Hocqueloux L, Avettand-Fenoël V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother.* **2013**;68(5):1169–78.

57. Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, Hunt PW, Hatano H, Sinclair E, et al. Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. *J Infect Dis.* **2013**;208(8):1202–11.

58. Laanani M, Ghosn J, Essat A, Melard A, Seng R, Gousset M, et al. Impact of the timing of initiation of antiretroviral therapy during primary HIV-1

infection on the decay of cell-associated HIV-DNA. *Clin Infect Dis.* **2015**;60(11):1715–21.

59. Avettand-Fenoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, Cheret A, Frange P, Melard A, et al. Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* **2016**;29(4):859–80.

60. Kiselina M, Spiegelaere WD, Buzon MJ, Malatinkova E, Lichterfeld M, Vandekerckhove L. Integrated and total HIV-1 DNA predict ex vivo viral outgrowth. *PLoS Pathog.* **2016**;12:e1005472.

61. Scully EP, Gandhi M, Johnston R, Hoh R, Lockhart A, Dobrowolski C, et al. Sex-based differences in human immunodeficiency virus type 1 reservoir activity and residual immune activation. *J Infect Dis.* **2018**;219(7):1084–1094.

SUPPORTING INFORMATION

Additional information may be found under the Supporting Information tab for this article.

Appendix S1. Members of the ANRS PRIMO cohort.

Figure S1. Eligible participants of the ANRS PRIMO cohort.

Table S1. Sex and age effects on markers measured during acute and early HIV infection in 1783 men and 262 women in the ANRS PRIMO cohort

Table S2. Immunovirological marker dynamics after antiretroviral therapy initiation during acute and early HIV infection

Titre : Pronostic à long terme des personnes diagnostiquées en primo-infection VIH-1

Mots clés : primo-infection VIH-1 ; traitement antirétroviral ; inflammation systémique ; activation immunitaire ; réservoir viral

Résumé : Les personnes vivant avec le VIH développent souvent des comorbidités sévères, en partie attribuables à la persistance d'une inflammation chronique, y compris sous traitement antirétroviral. Cette thèse portait sur le suivi à long terme des personnes diagnostiquées en primo-infection VIH-1 et sur l'impact du traitement immédiat préconisé par les recommandations internationales sur cette inflammation chronique. Elle a été menée à partir des données de la cohorte française ANRS CO6 PRIMO. Avec un suivi médian de 7 ans, nos résultats confirmaient l'intérêt certain du traitement en primo-infection pour accélérer la restauration immunitaire et réduire la taille du réservoir viral. En revanche, nous ne mettions pas en évidence de bénéfice du traitement en primo-infection par rapport à un traitement différé en infection chronique sur les niveaux d'activation immunitaire, d'inflammation et de réplication virale résiduelle atteints sous traitement à long terme. De plus, comparés à deux groupes contrôles

non infectés par le VIH, présentant respectivement une fréquence faible et élevée de comportements de santé dits « à risque », les individus en succès virologique prolongé maintenaient des niveaux élevés pour des marqueurs spécifiques des composantes mono-macrophagique et lymphocytaire de l'inflammation et de l'activité de l'épithélium intestinal, y compris après prise en compte de cofacteurs d'inflammation non liés au VIH. Enfin, les femmes, qui à l'initiation du traitement avaient déjà des caractéristiques immunovirologiques plus favorables que les hommes, présentaient une meilleure réponse virologique et immunologique que leurs homologues masculins, dont les répercussions cliniques restent toutefois à préciser.

Ces travaux centrés sur les paramètres immunovirologiques seront poursuivis et complétés par une meilleure caractérisation de l'état de santé des personnes vivant avec le VIH en France par rapport à la population générale.

Title : Long-term prognosis after primary HIV-1 infection diagnosis

Keywords : primary HIV-1 infection; antiretroviral treatment; systemic inflammation; immune activation; HIV reservoir

Abstract: This thesis focused on the long-term follow-up of individuals diagnosed with primary HIV-1 infection and the impact of early antiretroviral therapy (ART) initiation, particularly on chronic inflammation, which has been linked to the development of severe co-morbidities in people aging with HIV. Data came from the French ANRS CO6 PRIMO cohort. First, we confirmed the benefit of immediate ART initiation during primary infection, as recommended by international guidelines, to enhance the immune recovery and achieve long-term reduction of HIV reservoir size. However, we did not observe any effect of ART initiation in primary infection *versus* deferred in chronic infection on the levels of inflammation, nor immune activation or residual viral replication, after nearly 7 years of effective ART. Moreover, compared to two non HIV infected control groups, with respectively low and high frequency of health risk behaviours, HIV participants under long-term

suppressive ART showed increased levels of markers associated with the mono-macrophagic and lymphocytic components of inflammation and intestinal mucosal integrity, even after taking into account major non-HIV related cofactors of inflammation. Besides, women, who already had more favourable immunovirological characteristics than men in primary infection, showed a better virological and immunological response than men following ART initiation in primary infection. However, the clinical benefit of these immunological advantages remains to be determined.

This work focused on immunovirological parameters and will be continued with a better characterization of the health status of people living with HIV in France on common health parameters, compared to the general population.