

# Primo-infection par le VIH

Le nombre de nouvelles infections est estimé en France à environ 5 000 en 2007. L'analyse des notifications obligatoires en France montre que la proportion de diagnostics d'infection par le VIH portés au moment d'une primo-infection symptomatique augmente parmi les nouvelles découvertes d'infection (10 p. 100 en 2007, versus 7 p. 100 en 2005). En revanche, la proportion d'infections récentes (datant de moins de 6 mois) reste stable entre 2003 et 2007 et représente 23,6 p. 100 des nouveaux diagnostics [1]. Elle est plus élevée chez les hommes (28 p. 100) que chez les femmes (15 p. 100), et chez les personnes contaminées par des rapports homosexuels (41 p. 100) que par des rapports hétérosexuels (35 p. 100). Elle est plus élevée chez les personnes de nationalité française (35 p. 100) que chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne (8 p. 100) et chez les personnes âgées de moins de 40 ans que chez les plus âgées.

Un nombre encore important de personnes sont dépistées à distance de la contamination, alors même qu'on évalue à 40-90 p. 100 la proportion de primo-infections par le VIH symptomatiques [2, 3]. En France en 2002-2003, seulement 8 p. 100 du nombre estimé de nouvelles contaminations étaient diagnostiqués au moment de la primo-infection [4].

## QUAND ÉVOQUER UNE PRIMO-INFECTION PAR LE VIH ?

Le diagnostic de primo-infection par le VIH reste insuffisamment évoqué, même si les symptômes de la primo-infection représentent une cause potentielle de recours médical. Sa méconnaissance est principalement liée à la faible spécificité des symptômes [2, 3, 5]. La formation des urgentistes et des médecins de ville devrait être renforcée pour en améliorer le dépistage précoce.

### Diagnostic clinique

Une primo-infection par le VIH doit être recherchée devant des signes cliniques compatibles avec un syndrome viral aigu persistant (fièvre > 7 jours) associé à une polyadénopathie, à des manifestations cutanéomuqueuses et/ou neurologiques (Tableau 10-I) et/ou après toute situation à risque sexuel. Les symptômes surviennent entre 10 et 15 jours suivant la contamination ; ils sont associés à des anomalies biologiques hématologiques (thrombopénie, neutropénie, hyperlymphocytose ou lymphopénie précoce) et/ou à une cytolyse hépatique. Ils s'amendent spontanément en 2 à 4 semaines, les adénopathies pouvant persister plus longtemps. Les principaux diagnostics différentiels de la primo-infection par le VIH sont les syndromes mononucléosiques (EBV, CMV, toxoplasmose...), la grippe, les hépatites virales aiguës, les infections streptococciques et la syphilis. Ainsi les explorations dans un contexte fébrile aigu doivent-elles inclure la recherche d'une infection par le VIH, y compris en l'absence de risque reconnu de transmission du VIH.

**Tableau 10-I** Fréquence des anomalies cliniques et biologiques au moment de la primo-infection

Symptômes	Fréquence (p. 100)
Fièvre	> 90
Amaigrissement	19-50
Pharyngite	40-77
Éruption maculopapuleuse	55-73
Ulcérations buccales et/ou génitales	30-40
Polyadénopathie	57
Myalgies, arthralgies	30-60
Troubles digestifs : diarrhée, nausées	33
Céphalées	29-55
Autres signes neurologiques	13
Thrombopénie (< 150 000 plaquettes)	74
Neutropénie, anémie	35, 26
Lymphopénie (< 1 000)	30
Cytolyse hépatique	23-46

Le nombre d'infections sexuellement transmissibles (IST) continue à augmenter en France chez les hommes (syphilis, lymphogranulomatose vénérienne, gonococcie, chlamydiae) et chez les femmes (gonococcie), et un dialogue médecin/patient incluant une proposition systématique de dépistage des autres IST dont le VIH et le VHB est recommandé chez toute personne atteinte d'IST [6-9].

## Diagnostic virologique

La mesure de l'ARN VIH plasmatique doit être proposée en présence de symptômes cliniques ou de notion de contagé (il peut être détecté dès 7 à 10 jours après la contamination). À défaut, la recherche d'une antigénémie p24 peut être prescrite. Les tests ELISA « combinés » permettant de détecter les anticorps anti-VIH et l'Ag p24 sont intéressants car ils peuvent être positifs dès 15 jours après l'infection. Un résultat de sérologie VIH négatif associé à un ARN VIH positif signe une primo-infection en cours. Dans le contexte de primo-infection, les tests rapides ne sont pas utiles s'ils sont réalisés très précocement après l'infection, car ils risquent d'être négatifs ; en revanche, comme les tests ELISA standard, ils détectent les anticorps trois semaines à un mois après l'infection.

### **Définition des primo-infections par le VIH**

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

## INTÉRÊT D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL DÈS LA PRIMO-INFECTION

Les arguments en faveur d'un traitement précoce sont d'ordre clinique, virologique et de santé publique ; ils sont cependant discutés au regard de la chronicité de l'infection [10, 11]. La primo-infection se caractérise par une phase de réplication virale intense associée à une dissémination virale rapide et à des altérations précoces du système immunitaire. Les objectifs d'un traitement précoce sont multiples : traiter les symptômes de primo-infection ; limiter la dissémination et la diversité virale associée ; diminuer l'état d'hyperactivation du système immunitaire (qui en soi est un facteur péjoratif) ; limiter la déplétion lymphocytaire du secteur digestif (ou GALT) rapidement observée après l'infection et prévenir la constitution rapide d'un déficit immunitaire sévère. En résumé, l'objectif général d'un traitement très précoce après l'infection est de limiter la destruction des lymphocytes CD4 et/ou de restaurer le pool de CD4 périphériques et tissulaires pour préserver les fonctions immunes [12, 13]. Une réponse virologique optimale peut être obtenue chez plus de 80 p. 100 des patients observants au traitement, parallèlement à la remontée des CD4 au-dessus de 500/mm<sup>3</sup> [14-16]. Des arguments de santé publique plaident également en faveur d'une intervention thérapeutique visant à diminuer la charge virale plasmatique et génitale, en raison du risque très élevé de transmission sexuelle du VIH à cette phase [17-20].

## ÉVOLUTION DES PATIENTS NON TRAITÉS

En France, la majorité des patients ne sont plus traités au moment de la primo-infection : ainsi, dans la cohorte ANRS PRIMO en 2007, seulement 27 p. 100 des patients ont reçu un traitement antirétroviral à ce stade. Il faut rappeler qu'en l'absence de traitement, d'une part, la remontée spontanée des CD4 après la primo-infection est le plus souvent limitée et que, d'autre part, une diminution rapide des CD4 à distance de la primo-infection est observée dès les premières années [21]. En effet, 34 p. 100 des patients non traités présentaient des CD4 inférieurs à 350/mm<sup>3</sup> deux ans après l'inclusion dans la cohorte PRIMO, mais le risque d'avoir des CD4 inférieurs à 350/mm<sup>3</sup> était de 77 p. 100 chez les patients ayant un niveau de CD4 inférieur à 500/mm<sup>3</sup> à l'inclusion [21].

Les facteurs prédictifs de la diminution rapide des CD4 à moins de 350/mm<sup>3</sup> sont, lors de la primo-infection : 1) le statut clinique (nombre de symptômes, présence de signes neurologiques) ; 2) un taux de CD4 bas ; 3) des marqueurs virologiques d'ARN VIH et d'ADN VIH cellulaire élevés au moment de la primo-infection [5, 21, 22]. Les valeurs d'ARN VIH et d'ADN VIH sont d'autant plus importantes à considérer que les CD4 sont inférieurs à 500/mm<sup>3</sup>. L'ARN VIH mesuré au moment de la primo-infection est prédictif du niveau de réplication virale atteint spontanément ou après l'arrêt de traitement au plateau [21-25].

## LIMITES D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL PRÉCOCE

La revue des études thérapeutiques publiées au moment de la primo-infection incite à considérer le délai de mise en route du traitement après la contamination, point critique pour l'évaluation du rapport bénéfices/risques des antirétroviraux. Un bénéfice en termes de limitation de la diversification virale et du réservoir, et de préservation des réponses immunes n'est attendu qu'avec une intervention thérapeutique très précoce, dès les premiers jours ou premières semaines de l'infection, avant la diffusion du virus et la destruction des lymphocytes

CD4 périphériques et tissulaires, en particulier digestifs. Ultérieurement, le réservoir viral est constitué et les capacités de restauration immune sont déjà altérées, notamment dans le GALT, limitant le bénéfice observé dans la plupart des études [13]. La discussion d'un « traitement précoce » concerne en fait les deux premiers mois de l'infection.

De plus, la prescription d'un traitement dès la découverte de l'infection se heurte à plusieurs difficultés :

- il s'agit d'un moment où l'individu est en situation de vulnérabilité, ce qui peut induire des difficultés d'adhésion au traitement et expose, en cas de mauvaise observance, à l'apparition de mutations de résistance aux antirétroviraux limitant les options thérapeutiques ultérieures ;

- la toxicité possible du traitement reste un facteur limitant potentiel. Les données de tolérance à court terme sont en effet préoccupantes dans les cohortes et les essais, y compris dans le traitement de la primo-infection [16, 26]. Dans l'étude QUEST, 58 p. 100 des patients avaient eu un effet indésirable sérieux, ou de grade 3-4, pendant les 48 premières semaines du traitement, et 21 p. 100 avaient interrompu leur traitement à cause d'une toxicité [26]. Les molécules récentes, qui ont des profils de toxicité immédiate et à moyen-long terme plus favorables que celles prescrites auparavant, du moins dans l'infection chronique, pourraient être mieux tolérées ;

- comme discuté ci-dessus, le bénéfice immunologique d'un traitement antirétroviral précoce, en termes de préservation des réponses immunes spécifiques anti-VIH, est limité [27]. Malheureusement, les tentatives de stimulation et/ou d'amplification des réponses CD4 et/ou CD8 anti-VIH par différentes interventions immunes (vaccins thérapeutiques, interruptions séquentielles, interféron  $\alpha$ , interleukine 2) associées aux antirétroviraux se sont avérées peu efficaces pour contrôler la réplication virale après l'arrêt du traitement [25, 28-31].

Des essais thérapeutiques futurs devraient évaluer des traitements antirétroviraux « intensifiés » (comportant plusieurs classes thérapeutiques) prescrits précocement, pour limiter l'agression virale initiale et ses conséquences immunologiques.

## LIMITES D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL TRANSITOIRE

Un traitement antirétroviral transitoire n'a pas d'impact immunovirologique persistant à distance de l'arrêt thérapeutique : plusieurs études récentes montrent maintenant qu'un traitement transitoire ne modifie pas le plateau viral à distance de l'arrêt et qu'il ne permet pas de préserver à moyen terme le gain de CD4 obtenu sous traitement. De plus, peu de patients présentent un contrôle viral spontané et prolongé après l'arrêt, quelles qu'en soient ses modalités ; les CD4 et l'ARN VIH après l'arrêt dépendent des niveaux mesurés au moment de la primo-infection, indépendamment du délai d'initiation du traitement et de sa durée [23, 28-37].

Au vu de ces données, et dans l'attente des résultats en 2009 de l'essai randomisé SPARTAC, évaluant le bénéfice d'un traitement court sur l'évolution des CD4 chez des patients traités ou non au cours d'une infection aiguë ou récente (<https://portal.nih.ac.uk/>), il paraît licite de ne plus interrompre un traitement initié au moment de la primo-infection.

## RECOMMANDATIONS

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

Même si la prescription d'un traitement antirétroviral concerne moins de 30 p. 100 des patients dont le diagnostic est porté dès la primo-infection, il ne faut pas retarder le dépistage

large et la prise en charge précoce des personnes nouvellement contaminées par le VIH, ainsi que le dépistage des autres IST et des hépatites virales. La réalisation rapide d'un bilan initial demeure une priorité, à titre individuel et collectif (BIIa).

Un effort important doit être réalisé pour proposer un dépistage aux partenaires récents possiblement à l'origine de la transmission ou contaminés secondairement. Le médecin doit insister sur les méthodes de prévention, compte tenu du risque élevé de transmission virale dans cette phase de réplication virale intense, qui peut justifier la prescription d'un traitement chez certains patients en l'absence d'indication clinique ou immunologique (BIIa) [20]. Des consultations de prévention doivent être proposées chaque fois que possible.

## Test génotypique de résistance aux antirétroviraux et détermination du sous-type

En France, la fréquence des virus résistant à au moins une classe d'antirétroviraux au moment de la primo-infection restait stable en 2005-2006 à 10 p. 100, dont 1,8 p. 100 de virus résistant à deux ou trois classes [38]. La réalisation d'un test génotypique de résistance avec détermination du sous-type viral est recommandée pour adapter rapidement le traitement initial en cas de résistance et/ou d'échec virologique précoce, ou pour prescrire d'emblée un traitement adapté si celui-ci est différé (AIIa). En effet, la réponse virologique est moins bonne chez les patients porteurs d'un virus résistant si le traitement n'est pas adapté aux mutations de résistance, comparé à la réponse en cas de virus sauvage et/ou de traitement adapté aux résistances [39, 40].

## Indications du traitement antirétroviral

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

- chez les patients présentant des symptômes sévères, en particulier neurologiques, et/ou durables, et/ou en cas d'infection opportuniste (AIIa) ;
- chez les patients ayant un déficit immunitaire modéré à sévère au moment du diagnostic, avec un taux de CD4 inférieur à  $350/\text{mm}^3$  (AIIa).

Le traitement peut être envisagé chez les patients ayant un taux de CD4 compris entre 350 et  $500/\text{mm}^3$ , en particulier si la valeur d'ARN VIH mesurée est supérieure à 100 000 copies/ml (soit  $5 \log_{10}$ ) et/ou l'ADN VIH cellulaire est supérieur à  $3,4 \log \text{ copies}/10^6 \text{ PBMC}$ . En l'absence de traitement, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée (BIIa).

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients ayant une primo-infection paucisymptomatique ou asymptomatique, et ayant des CD4 supérieurs à  $500/\text{mm}^3$ , sauf situation individuelle justifiant l'obtention d'une inhibition rapide et complète de la réplication virale (BIIa).

La primo-infection diagnostiquée en cours de grossesse relève d'une indication de traitement (*voir* Chapitre 8).

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

Il est recommandé aux cliniciens de privilégier l'inclusion des patients dans les essais thérapeutiques, s'ils existent, et dans la cohorte ANRS PRIMO (service d'Épidémiologie, Inserm U822, Le Kremlin-Bicêtre ; téléphone : 01 49 59 19 75).

## Modalités du traitement antirétroviral

Le traitement, s'il est indiqué, doit être instauré rapidement en expliquant au patient la nécessité d'une adhésion maximale. Il privilégie une trithérapie comportant deux INTI et un IP/r, pour des raisons de puissance, de rapidité d'efficacité dans une phase de réplication virale très active, de forte barrière génétique et d'épidémiologie virologique (BII). Le lopinavir/r, présente l'avantage de sa formulation combinée au ritonavir. Le darunavir/r n'a pas encore été évalué au moment de la primo-infection, mais sa puissance virologique chez des patients naïfs ayant une charge virale élevée pourrait amener à le prescrire dès la primo-infection. La prescription de deux INTI associés à l'efavirenz est à envisager avec prudence : elle pose les problèmes de la barrière génétique des INNTI sur des virémies parfois très élevées, de la tolérance neuropsychique de l'efavirenz en période de stress, de la possibilité d'un arrêt intempestif chez des patients plus vulnérables et sur l'absence habituelle de résultats du génotype de résistance quand on décide de traiter rapidement [41]. Un allègement thérapeutique avec un INNTI ou un IP/r en monoprise pourrait être proposé après l'obtention d'un ARN VIH indétectable, au cas par cas. Comme dans l'infection chronique, un accompagnement et des consultations d'éducation thérapeutique doivent être proposés chaque fois que possible. Le traitement initié au moment de la primo-infection sera poursuivi à long terme (sauf protocole thérapeutique), comme dans l'infection chronique. Son interruption systématique n'est plus recommandée (Alla).

## Objectif du traitement antirétroviral

L'objectif est d'obtenir un ARN VIH inférieur à 50 copies/ml entre trois et six mois après le début du traitement, associé à une stabilité du taux de CD4 au-dessus de 500/mm<sup>3</sup> (IIC) [42-43].

## Suivi clinique et biologique des patients non traités

Chez les patients non traités d'emblée, un suivi régulier et rapproché des paramètres cliniques, immunitaires et virologiques est recommandé pendant la première année : tous les mois pendant les trois premiers mois chez les patients ayant des CD4 inférieurs à 500/mm<sup>3</sup> et à trois mois chez les autres patients ; puis tous les trois mois, pour évaluer la progression initiale et estimer le niveau d'équilibre immunovirologique atteint entre trois et six mois après l'infection. Ensuite, le suivi et les indications de traitement sont identiques à ceux des patients en phase d'infection chronique (Ala).

### **Points forts**

- En 2006-2007 en France, le nombre de personnes diagnostiquées au moment de la primo-infection à VIH restait faible par rapport à l'estimation des nouvelles infections. Un effort particulier de formation et d'information doit être fait pour améliorer la reconnaissance des symptômes associés à un syndrome rétroviral aigu.
- En l'absence de traitement, le risque de baisse rapide des lymphocytes CD4 est important lorsque, au moment de la primo-infection, le taux de CD4 est inférieur à 500/mm<sup>3</sup> ou lorsque les niveaux d'ARN VIH et/ou d'ADN VIH sont élevés. En l'absence de traitement, cette situation nécessite une surveillance rapprochée dans les premiers mois.
- Dans les études observationnelles récentes, un traitement antirétroviral transitoire ne s'accompagne pas d'un bénéfice persistant sur les CD4 et l'ARN VIH après interruption thérapeutique. Les résultats de l'essai randomisé SPARTAC sont en attente.

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

- de proposer un dépistage du VIH et des IST, dont le VHB, devant tout tableau clinique infectieux aigu compatible avec une primo-infection, devant toute infection sexuellement transmissible ou toute prise de risque, et de porter un effort particulier pour une proposition de dépistage des partenaires (BIIa) ;
- d'informer le patient sur le risque très élevé de transmission du VIH au moment de la primo-infection et sur les modalités de prévention de ce risque (AIIa) ;
- de réaliser un test génotypique de résistance dès le diagnostic (AIIa) ;
- de prescrire rapidement une trithérapie antirétrovirale comportant deux INTI et un IP/r aux patients ayant des symptômes sévères et/ou durables et/ou en cas de déficit immunitaire avec des CD4 inférieurs à 350/mm<sup>3</sup> (AIIa) et de la discuter chez les patients ayant un taux de CD4 supérieur à 350/mm<sup>3</sup> avec un ARN VIH supérieur à 100 000 copies/ml. Il est recommandé de poursuivre le traitement, sans l'interrompre à distance de la primo-infection, comme dans l'infection chronique (BIIa) ;
- de continuer d'inclure les patients dans les essais et les cohortes pour améliorer les connaissances thérapeutiques et épidémiologiques sur la primo-infection à VIH (AIII).

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. PILLONEL J. Surveillance de l'infection à VIH/Sida en France, 2006. BEH, 2007, 46-47 : 386-393.
2. KAHN JO, WALKER BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med, 1998, 339 : 33-39.
3. HOEN B. Primo-infection par le VIH. VIH. Paris, Doin, 2007 : 71-76.
4. LIEVRE L, DEVEAU C, GERBE J et al. Yearly number of patients diagnosed with primary HIV-1 infection in France estimated by a capture-recapture approach. AIDS, 2006, 20 : 2392-2395.
5. KELLEY CF, BARBOUR JD, HECHT FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. J AIDS, 2007, 45 : 445-448.
6. BOUYSSÉAU-MICHEL A, GALLAY A, JANIER M et al. Surveillance de la syphilis en France, 2000-2006 : recrudescence des diagnostics en 2006. BEH, 2008, 5-6 : 39-42.
7. GALLAY A, CLERC M, KREPLAK G et al. Un nombre de diagnostic de lymphogranulomatose vénérienne rectale encore élevé en 2006 en France. BEH, 2008, 5-6 : 37-39.
8. GOULET V, LAURENT E et les biologistes du réseau Rénachla. Augmentation des diagnostics d'infections à *Chlamydia trachomatis* en France : analyse des données Rénachla de 2003 à 2006. BEH, 2008, 5-6 : 42-46.
9. GALLAY A, BOUYSSÉAU-MICHEL A, LASSAU F et al. et les laboratoires du réseau Renago. Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* en France en 2006 : progression importante chez les femmes et augmentation persistante des résistances à la ciprofloxacine. BEH, 2008, 5-6 : 33-34.
10. SMITH DE, WALKER BD, COOPER DA et al. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence ? AIDS, 2004, 18 : 709-718.
11. BLANKSON JN. Primary HIV-1 infection : to treat or not to treat ? AIDS Read, 2005, 15 : 245-251.
12. MEHANDRU S, POLES MA, TENNER-RACZ K et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4 T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. J Exp Med, 2004, 200 : 761-770.
13. GUADALUPE M, REAY E, SANKARAN S et al. Severe CD4 T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. J Virol, 2003, 77 : 11708-11717.
14. HOEN B, DUMON B, HARZIC M et al. Highly active antiretroviral therapy initiated early in the course of symptomatic primary HIV-1 infection : results of the ANRS 053 trial. J Infect Dis, 1999, 180 : 1342-1346.



15. BERREY MM, SCHAKER T, COLLIER AC et al. Treatment of primary human immunodeficiency virus type 1 infection with potent antiretroviral therapy reduces frequency to rapid progression to AIDS. *J Infect Dis*, 2001, *183*: 1466-1575.
16. SCHIFFER V, DEVEAU C, MEYER L et al. Recent changes in the management of primary HIV-1 infection : results from the French PRIMO cohort. *HIV Med*, 2004, *5*: 326-333.
17. PAO D, FISHER M, HUE G et al. Transmission of HIV-1 during primary infection : relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. *AIDS*, 2005, *19*: 85-90.
18. BRENNER BG, ROGER M, ROUTY JP et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2007, *195*: 951-959.
19. CHAIX ML, GALIMAND J, DESCAMPS D et al. Are patients with acute HIV-1 infection the major source of HIV transmission in France ? A 5 year survey in the ANRS PRIMO Network. XVII International HIV Drug Resistance Workshop. Sitges, 2008, abstract 136.
20. CASTILLA J, DEL ROMERO J, HERNANDO V et al Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J AIDS*, 2005, *40*: 96-101.
21. GOJJARD C, BONAREK M, MEYER L et al. The CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of progression after primary HIV-1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis*, 2006, *42*: 709-715.
22. ROUJIOUX C, HUBERT JB, BURGARD M et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4 T cell counts. *J Infect Dis*, 2005, *192*: 46-55.
23. DESQUILBET L, GOJJARD C, ROUJIOUX C et al. Does transient HAART during primary HIV-1 infection lower the virological plateau ? *AIDS*, 2004, *18*: 2361-2369.
24. FRASER C, HOLLINGSWORTH TD, CHAPMAN R et al. Variation in HIV-1 plateau viral load : epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, *104*: 17441-17446.
25. GOJJARD C, MARCELLIN F, HENDEL-CHAVEZ H et al. Interruption of antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection : impact of a therapeutic vaccination strategy combined with IL-2 compared to IL-2 alone in the ANRS 095 randomized study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, *23*: 1105-1113.
26. HOEN B, COOPER DA, LAMPE FC et al. Predictors of virological outcome and safety in primary HIV type 1-infected patients initiating quadruple antiretroviral therapy : QUEST GW PROB3005. *Clin Infect Dis*, 2007, *45*: 381-390.
27. PANTALEO G, KOUP RA. Correlates of immune protection in HIV-1 infection : what we know, what we don't know and what we should know ? *Nat Med*, 2004, *10*: 806-810.
28. KINLOCH-DE-LOES S, HOEN B, SMITH de et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. *J Infect Dis*, 2005, *192*: 607-617.
29. HOEN B, FOURNIER I, LACABARATZ C et al. Structured treatment interruptions in primary HIV infection : the ANRS 100 PRIMSTOP trial. *J AIDS*, 2005, *40*: 307-316.
30. EMILIE D, ROUSSILLON C, CHAIX ML et al. A multicentre randomised trial comparing continuous HAART to treatment interruptions in addition or not with Peg-interferon alpha-2b (Peg-IFN) in 90 acute HIV-1 infected patients (ANRS 112 INTERPRIM Trial). ICAAC, Chicago, 2007, abstract 1937.
31. LAMPE FC, PORTER K, KALDOR J et al. Effect of transient antiretroviral treatment during acute HIV infection : comparison of the Quest trial results with CASCADE natural history study. *Antivir Ther*, 2007, *12*: 189-193.
32. KAUFMANN D, LICHTERFELD M, ALTFELD M et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *PLoS Med*, 2004, *1*: 137-148.
33. HECHT FM, WANG L, COLLIER A et al. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Infect Dis*, 2006, *194*: 725-733.
34. FIDLER S, FOX J, TOULOUMI G et al. Slower CD4 cell decline following cessation of a 3 month course of HAART in primary HIV infection : findings from an observational cohort. *AIDS*, 2007, *21*: 1283-1291.
35. VOLDERBING P, CONNICK E, BOSCH E et al. Interrupted antiretroviral therapy of acute compared to recent HIV infection : final results of ACTG 371. 15<sup>th</sup> CROI, Boston, 2008, abstract 693.
36. SENG R, GOJJARD C, DESQUILBET L et al. Rapid CD4 cell decrease after transient cART initiated during primary HIV infection (ANRS PRIMO & SEROCO cohorts). *J AIDS*, 2008, *in press*.
37. ROSENBERG E, ATFELD M, POON SH et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*, 2000, *407*: 523-526.



38. CHAIX ML, DESCAMPS D, HARZIC M et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS*, 2003, 17 : 2635-2643.
39. CHAIX ML, DESQUILBET L, DESCAMPS D et al. Response to HAART in French patients with resistant HIV-1 treated at primary infection : ANRS resistance network. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 1305-1310.
40. FOX J, DUSTAN S, McCLURE M et al. Transmitted drug-resistant HIV-1 in primary HIV-1 infection, incidence, evolution and impact on response to antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2006, 7 : 477-783.
41. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. January 29, 2008 (<http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines>), pages 42-43.
42. LEWDEN C, CHENE G, MORLAT P et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J AIDS*, 2007, 46 : 72-77.
43. LOHSE N, HANSEN Ab, PEDERSEN G et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*, 2007, 146 : 87-95.