

14 - PRIMO-INFECTION VIH

*FJ. Timsit, M. Janier, C. Vernay-Vaisse, F. Bouscarat,
S. Fouéré, N. Dupin, et la Section MST de la SFD*

La primo-infection VIH correspond à la période d'invasion de l'organisme par le VIH qui dure en moyenne 12 semaines après la contamination.

C'est un moment clé de l'infection VIH du fait de la destruction majeure et irréversible du réservoir de lymphocytes CD4, de l'établissement de la latence virale dans cette phase précoce et du fait du haut risque de transmission.

Pour ces raisons on pense aujourd'hui qu'il faut traiter ces patients le plus rapidement possible. Il est donc important de savoir reconnaître et dépister les primo-infections VIH.

Epidémiologie

Parmi les nouvelles infections VIH dépistées chaque année (7000 en 2013), seules 12 % le sont au stade de primo-infection. Cette proportion est plus élevée, 20 % chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), du fait d'une plus grande fréquence du dépistage et d'une meilleure connaissance du risque.

Deux à six semaines après la contamination par le VIH, des manifestations cliniques surviennent chez près de 80 % des personnes. On parle de primo-infection symptomatique. Au cours de cette période, la réplication virale est intense et la charge virale plasmatique du VIH culmine très fréquemment à plus de 10^6 copies ARN-VIH/ml. C'est à ce moment que les anticorps anti-VIH deviennent détectables

Manifestations cliniques et biologiques

Manifestations cliniques

Les symptômes, sont peu spécifiques, et correspondent à un syndrome viral aigu plus ou moins sévère. Ils surviennent 10 à 15 jours après la contamination (extrêmes 5-30 jours). La fièvre est présente dans 90 % des cas à laquelle peuvent s'associer céphalées, sueurs nocturnes, asthénie, myalgies, voire amaigrissement dans les formes sévères.

Les signes cutanéomuqueux sont fréquents : la pharyngite est la plus fréquente (2/3 des cas) réalisant une angine érythémateuse, érythémato-pultacée ou pseudo-membraneuse comme dans la mononucléose infectieuse (MNI). Une éruption cutanée,

de type maculeux ou maculopapuleux, peut survenir quelques jours après le début de la fièvre. Elle touche principalement le tronc et la face, mais peut–s'étendre aux membres, aux extrémités, incluant paumes et plantes et faire évoquer une syphilis. Cette éruption peut être fugace ou persister plusieurs jours. Des ulcérations cutanéomuqueuses buccales et génitales sont fréquentes associées ou non à l'éruption cutanée. Elles ne sont décrites qu'au décours des contaminations sexuelles. L'association syndrome pseudo-grippal + éruption cutanée + ulcérations cutanéomuqueuses est très évocatrice du diagnostic de primo-infection à VIH. Des adénopathies superficielles multiples sont présentes dans plus de la moitié des cas Il s'agit principalement d'adénopathies cervicales, axillaires et inguinales. Les manifestations digestives sont plus rares essentiellement diarrhée plus ou moins douleurs abdominales. Une candidose orale est possible. Des manifestations neurologiques sont rapportées dans un peu plus de 10 % des cas. Il peut s'agir de méningo-encéphalites, de méningites lymphocytaires isolées ou d'atteintes neurologiques périphériques (mononévrite, polyradiculonévrite). La paralysie faciale périphérique est la mononévrite la plus fréquente. La médiane de la durée de l'évolution d'une primo-infection est de 2 semaines mais certains symptômes peuvent persister plusieurs semaines.

Manifestations biologiques

Les principales anomalies biologiques rencontrées au cours de la primo-infection VIH sont hématologiques et hépatiques.

La thrombopénie est fréquente précocement associée à une neutropénie et à une lymphopénie qui porte sur toutes les sous-populations lymphocytaires. Secondairement une hyper lymphocytose, est possible avec au maximum un syndrome mononucléosique (hyper lymphocytose avec grands lymphocytes hyperbasophiles). L'augmentation des lymphocytes porte alors surtout sur les lymphocytes CD8. Même si le nombre de lymphocytes CD4 remonte discrètement, la déplétion CD4 reste majeure et le rapport CD4/CD8-inférieur à 1. Cette lymphopénie CD4 est à l'origine des infections opportunistes qui peuvent survenir déjà lors de certaines primo-infections graves.

Dans près de la moitié des cas, il existe une hépatite aiguë cytolytique, en général asymptomatique et anictérique, avec une élévation modérée des transaminases (2 à 10 fois la normale), qui disparaît en quelques semaines.

Diagnostic

Diagnostic positif

Le diagnostic positif de primo-infection à VIH repose sur la confrontation des résultats des tests Elisa, de la mesure de la charge virale VIH et du Western blot.

1° La mise à disposition des tests Elisa de 4^{ème} génération, dépistant à la fois l'antigène P24 et les anticorps a transformé le diagnostic de la primo-infection VIH. Ces tests peuvent être positifs dès le 10^{ème} jour de la primo infection. Un deuxième Elisa VIH reste indispensable, sur un second prélèvement, pour confirmer la positivité. Néanmoins la positivité du premier test doit immédiatement faire réaliser, un Western blot (WB), et compléter le bilan par une mesure de la charge virale VIH (ARN VIH plasmatique) par PCR.

2° La mesure de la charge virale ou l'ARN VIH plasmatique est le marqueur le plus précocement détectable, dès 10 jours après la contamination. Les virémies plasmatiques peuvent atteindre rapidement des titres très élevés, supérieurs à 10⁶ copies/ml, pour décroître progressivement et arriver au plateau d'équilibre 4 à 6 mois après la contamination. Le niveau est variable selon les patients

3° les anticorps anti-VIH deviennent détectables en moyenne 22 à 26 jours après le contagé. Le WB permet de préciser la cinétique d'apparition des anticorps : les premiers à apparaître sont ceux dirigés contre les protéines d'enveloppe (gp160, gp120, gp41) et contre l'antigène P 24. Le Western blot se complète ensuite en quelques semaines. La présence de 2 protéines d'enveloppe définit la positivité du western blot. En l'absence de ces 2 protéines d'enveloppe le WB est dit indéterminé, il doit être reconstrôlé.

4° l'antigénémie P 24 est détectable environ 15 jours après la contamination et persiste une à deux semaines avant de se négativer. Elle n'est pratiquement plus utilisée

En résumé, aucun marqueur virologique n'est détectable au cours des 10 jours qui suivent le contagé, période qui correspond au temps d'incubation de la primo-infection. A partir du 10^{ème} jour c'est-à-dire en général au cours de la première semaine d'évolution de la primo-infection clinique, la présence du VIH dans le sang peut être mise en évidence par les tests Elisa, la mesure de l'ARN VIH plasmatique, à défaut l'antigénémie P24 ; à ce stade, les anticorps peuvent n'être pas détectables et le WB négatif ou indéterminé. A partir de la 3^{ème} semaine l'ensemble des examens est positif avec selon les patients des niveaux de charge virale plus ou moins élevés et un WB

constamment positif (2 protéines d'enveloppe au moins) avec un nombre de bandes variable

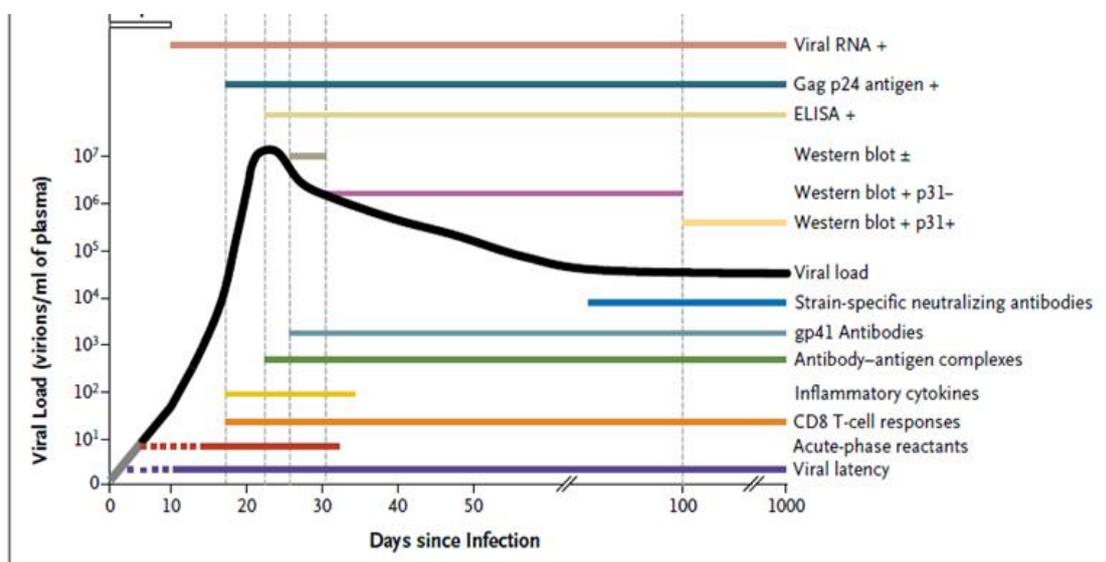


Figure 2. Natural History and Immunopathogenesis of HIV-1 Infection.

The progression of HIV-1 infection can be depicted as six discrete stages⁷ (indicated by Roman numerals). These stages are defined according to the results of standard clinical laboratory tests (listed above the curve for viral load). The stages are based on the sequential appearance in plasma of HIV-1 viral RNA; the gag p24 protein antigen; antibodies specific for recombinant HIV-1 proteins, detected with the use of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); and antibodies that bind to fixed viral proteins, including p31, detected on Western immunoblot. A plus sign indicates a positive test result, a minus sign a negative result, and a plus-minus sign a borderline-positive result. The lines below the viral-load curve show the timing of key events and immune responses that cannot be measured with standard clinical laboratory assays, beginning with the establishment of viral latency. Acute-phase reactants include elevated levels of serum amyloid protein A. CD8 T-cell responses lead to the appearance of escape mutants concurrently with inflammatory cytokines in plasma. Immune complexes of antibodies with viral proteins, such as the HIV-1 envelope glycoprotein (gp41), precede the first appearance of free antibodies to gp41. Strain-specific antibodies to gp41 that neutralize the virus do not appear until sometime close to day 80. The portion of the line for viral latency that is dotted reflects uncertainty as to exactly when latency is first established; the dotted line for acute-phase reactants indicates that not

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la primo-infection à VIH se discute avec les autres causes de syndromes pseudo-grippaux et mononucléosiques, principalement la mononucléose infectieuse, la primo-infection à CMV, les hépatites virales, la grippe, la rubéole, la toxoplasmose et la syphilis. Il est surtout important de rappeler que chaque fois qu'on évoque un de ces diagnostics ou qu'on est confronté au diagnostic d'un syndrome mononucléosique ou pseudo-grippal il faut évoquer le diagnostic de primo-infection à VIH et proposer au patient un dépistage du VIH.

Prise en charge thérapeutique

Actuellement on considère qu'il faut traiter rapidement toutes les primo infections VIH pour limiter la constitution de réservoirs cellulaires et tissulaires de virus, pour limiter

l'activation immunitaire précoce et préserver la barrière intestinale, dégradée par la réplication virale précoce et intense au niveau des tissus lymphoïdes intestinaux

Ce traitement est recommandé pour toute primo infection VIH1 quelle que soit la gravité clinique, le niveau de CD4 et la charge virale.

Cela suppose de faire rapidement un bilan complet avec mesure des CD4-CD8, de la charge virale, du HLA B5701, étude du génotype de résistance. Le traitement est initié avant le résultat du génotype. On a recours aujourd'hui (2015) à une trithérapie associant 2 inhibiteurs nucléosidiques et une antiprotéase. Ce traitement est ensuite adapté au résultat du génotype, à la tolérance des molécules, à la possibilité de simplification pour des trithérapies en un seul comprimé par jour : STR (single tablet regimen). L'optimisation du traitement initial par une quatrième molécule (anti intégrase) n'apporte pas de bénéfice à long terme mais reste discutée dans certains cas. Ces modalités thérapeutiques sont amenées à évoluer en fonction du résultat des divers essais en cours et de la disponibilité de molécules nouvelles.

Ce traitement est définitif, le bénéfice immuno-virologique obtenu sous traitement n'est pas préservé en cas d'arrêt thérapeutique même si l'étude ANRS VISCONTI a montré qu'un petit nombre de sujets traités précocement au cours de la primo infection, à l'arrêt du traitement, contrôlaient leur réplication grâce à un niveau très bas de réservoir viral comme cela est observé chez certains patients spontanément contrôleurs du VIH.

REFERENCES :

1. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : Recommandations du groupe d'experts, Rapport 2013.
2. Cohen MS, Shaw GM, Mc Michael AJ, Haynes BF. Acute HIV1 infection. *N Engl J Med.* 2011 ; 364 : 1943-54
3. Walker BD, Hirsch MS. Antiretroviral therapy in early HIV infection *N Engl J Med.* 2013 ; 368 : 279-81
4. Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Méléard A et al. Long term antiretroviral therapy initiated during primary infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts *J Antimicrob Chemother.* 2013 ; 68 : 1169-78
5. Saez-Cirion A, Bacchus C; Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *Plos Pathol* 2013 ; 9 : e1003211