

Traitement précoce des nourrissons vivant avec le VIH-1

Pierre Frange, Véronique Avettand-Fenoël, Florence Buseyne

▶ **To cite this version:**

Pierre Frange, Véronique Avettand-Fenoël, Florence Buseyne. Traitement précoce des nourrissons vivant avec le VIH-1 . MTP. Médecine thérapeutique / Pédiatrie, 2016, 19 (1), pp.59-66. 10.1684/mtp.2016.0581 . pasteur-01418106

HAL Id: pasteur-01418106

https://pasteur.hal.science/pasteur-01418106

Submitted on 16 Dec 2016

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.

Copyright

Titre : Traitement précoce des nourrissons vivant avec le VIH-1

Title: Early antiretroviral treatment in HIV-1-infected infants

Pierre Frange[1,2,3*], Véronique Avettand-Fenoël[1,2], Florence Buseyne[4].

[1] Laboratoire de Microbiologie clinique, Hôpital Necker – Enfants malades, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), 149 rue de Sèvres, Paris, France.

[2] EA7326, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

[3] Unité d'Immunologie, Hématologie et Rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker – Enfants malades, AP-HP, 149 rue de Sèvres, Paris, France.

[4] Unité d'Epidémiologie et Physiopathologie des Virus oncogènes, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, Paris, France.

[e] CNRS, UMR 3569, Paris, France

*Auteur correspondant (pierre.frange@aphp.fr)

Résumé :

L'infection à VIH-1 présente deux spécificités majeures chez l'enfant par rapport à l'adulte. La première est la présence d'une forme très rapide de la maladie chez environ 15% des nourrissons qui connaissent une évolution précoce vers la forme SIDA avec décès avant l'âge de 3-4 ans (en l'absence de traitement antiviral). Cette évolution s'explique par l'immaturité du système immunitaire des nourrissons, qui rend leur organisme particulièrement vulnérable aux dommages causés par le virus. La seconde spécificité est que, sous traitement antiviral, la restauration des défenses immunitaires des enfants est bien meilleure que celle observée chez les adultes. L'instauration systématique d'une multithérapie antirétrovirale dès les premiers mois de vie a un bénéfice indiscutable en terme de mortalité néonatale. Elle pourrait également apporter un bénéfice à long terme, en limitant rapidement la constitution du

réservoir viral et en protégeant le système immunitaire des nourrissons des dommages viro-induits.

Abstract

HIV-1 infection has several distinctive features in children compared to adults, especially (i) the occurrence of the primary infection during a period of high vulnerability because of the immaturity of the immune system, which partly explains that around 15% of children experience a rapidly unfavourable clinical course with death before 3-4 years-of-age (in the absence of antiretroviral therapy (ART)), and (ii) the capacity of immune restoration under ART is higher in children than in adults, which is probably partly explained by an improved thymic activity. Thus, it has recently been suggested that early ART initiation in HIV-1-infected children could protect the immune system from HIV-induced damages during the critical period of immunological immaturity. This “protective” effect could have a long-term impact, partly because specific immune responses against HIV could be developed more efficiently in case of later re-exposure to HIV viremia. Finally, early ART initiation could also have virological benefits, because of the drastic reduction of the size of the viral reservoir.

Mots clés : VIH-1 ; traitement antirétroviraux ; traitement précoce ; enfants.

Key words: HIV-1; antiretroviral therapy; early treatment; children.

Si les recommandations thérapeutiques récentes, françaises comme internationales, prônent désormais l'instauration d'une combinaison antirétrovirale (cART) chez l'ensemble des enfants vivant avec le VIH [1,2], un nombre croissant de données suggèrent que l'initiation la plus précoce possible d'une cART pourrait avoir un bénéfice clinique, immunologique et virologique particulièrement important chez les enfants.

Nous détaillons ici les spécificités pédiatriques de la primo-infection à VIH, l'impact bénéfique avéré ou supposé de la mise en place très précoce d'un traitement chez l'enfant ainsi que les modalités et difficultés d'une telle stratégie thérapeutique.

1. Evolution naturelle de l'infection à VIH-1 de l'enfant : une « primo-infection » en contexte d'immaturité du système immunitaire.

En l'absence de traitement antirétroviral, environ 15% des enfants infectés en période périnatale présentent une évolution rapidement défavorable avec apparition précoce d'un déficit immunitaire profond souvent associé à une encéphalopathie dans la première année de vie et un risque élevé de décès avant 3 à 4 ans [3]. La pathogénèse de la forme sévère est associée à une transmission précoce du virus (c'est-à-dire en fin de grossesse plutôt que lors de l'accouchement) [3]. Elle se caractérise par une charge virale plus élevée [4,5], une attrition précoce du thymus [6], et l'absence ou à la faiblesse des réponses humorales et cellulaires spécifiques du VIH [7]. Chez la plupart des enfants infectés en période périnatale, la charge virale ARN VIH-1 est très élevée (entre 10^5 et 10^7 copies/ml de plasma) [8], et atteint en général le niveau observé chez les adultes vers l'âge de 3 à 5 ans [9]. La nature des cellules cibles du virus explique en partie ces niveaux élevés de charges virales. Le virus se réplique dans les cellules en prolifération, qui sont principalement les lymphocytes T CD4 mémoire. Or, les lymphocytes T CD4 mémoire portant le CCR5 (corécepteur du VIH) sont présents dans le tractus gastro-intestinal des fœtus et des enfants et sont sensibles à l'infection

par le VIH [10]. D'autre part, la croissance de l'enfant s'accompagne d'une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 dans l'organisme, par production *de novo* de ces cellules par le thymus et par leur prolifération après leur sortie du thymus. Enfin, les niveaux des facteurs cellulaires impliqués dans l'intégration et la transcription virale sont plus élevés dans le sang de cordon et le sang des nourrissons que dans le sang périphérique de sujets adultes [11]. La réduction de la charge virale au cours des premières années de vie est concomitante de l'apparition des lymphocytes T CD8 cytotoxiques spécifiques du VIH [7,12]. Ces réponses se développent plus lentement que chez l'adulte du fait d'une intensité réduite des réponses immunes innées chez le nourrisson (celles-ci participant à l'inhibition de la réplication du VIH et au développement de l'immunité adaptative) [13] et de la présence chez le nouveau-né d'un nombre élevé de lymphocytes T régulateurs, dont le rôle est de limiter l'immunité T spécifique et d'éviter les destructions cellulaires et tissulaires excessives [14]. De plus, le virus transmis de la mère à l'enfant porte des mutations d'échappement à la réponse immune cellulaire [15].

2. Impact clinique de l'instauration précoce d'une cART chez l'enfant

Le bénéfice de l'instauration d'une cART dès les premiers mois de vie sur la réduction de la mortalité a été mis en évidence dans l'Enquête Périnatale Française [16], et démontré par l'essai randomisé CHER [17]. Si les recommandations actuelles prônent l'instauration systématique d'un traitement antirétroviral chez l'ensemble des personnes vivant avec le VIH, ces résultats ont conduit à recommander celle-ci en priorité chez l'ensemble des enfants âgés de moins de 2 ans, quel que soit leur statut immuno-virologique [1,2].

3. Impact immunologique de l'instauration précoce d'une cART chez l'enfant

3.1. Impact sur la restauration des lymphocytes T CD4

D’une manière générale, la reconstitution immunitaire sous traitement par cART semble meilleure chez les enfants que chez les adultes [18]. L’augmentation des lymphocytes T CD4 est plus importante lorsque le traitement est initié à un jeune âge, en raison d’une durée d’infection plus courte, mais probablement aussi d’une activité thymique augmentée [19]. Cependant, le bénéfice d’un traitement précoce sur la restauration des lymphocytes T CD4 n’a pas été observé dans toutes les études [20]. En particulier, ce bénéfice serait moindre lorsque les enfants sont traités pour des durées plus longues [21].

Des différences « qualitatives » de réponse immunologique ont été constatées entre adultes et enfants traités, notamment l’augmentation préférentielle des lymphocytes T CD4 naïfs chez les enfants [19] tandis que les adultes connaissent une expansion préférentielle des cellules T CD4 mémoire. Cette différence est importante car ce sont les lymphocytes T naïfs qui répondront aux nouveaux pathogènes et antigènes vaccinaux. La production de lymphocytes T naïfs dans le thymus serait maximale dans les deux-trois premières années de vie [22–24]. Aussi une cART efficace pendant cette période, protégeant le thymus et les lymphocytes T naïfs de l’influence directe et indirecte de la réplication du VIH, pourrait apporter un bénéfice plus important qu’un traitement retardé. Cet aspect est d’un intérêt majeur car des différences d’activité thymique et d’homéostasie des lymphocytes T naïfs pourraient influencer le pronostic clinique à plus long terme de ces enfants [25].

3.2. Impact sur l’activation immunitaire

Chez l’adulte, la primo-infection à VIH s’accompagne d’une activation immunitaire majeure, responsable d’une apoptose précoce et massive des lymphocytes B et T CD4 et associée à une sécrétion importante de cytokines et de protéines inflammatoires. La persistance de l’activation immunitaire est une composante clé de la pathogénèse de l’infection par le VIH. Lors d’une infection en période périnatale, les lymphocytes T régulateurs sont présents en nombre élevé et ont une activité suppressive accrue [26]. Par contre, la réponse des cellules de

l'immunité innée aux motifs moléculaires associés aux pathogènes est réduite [27]. En particulier, les enfants sont tolérants au LPS, molécule de la paroi bactérienne qui passe dans la circulation sanguine suite à la destruction des lymphocytes T CD4 du tractus gastro-intestinal, et active le système immunitaire. Les cellules dendritiques des enfants produisent peu d'IFN-α, cytokine clé de la dérégulation induite par le VIH. Ce profil immunitaire immature a deux conséquences possibles: d'une part la réduction de la réponse antivirale, ce qui pourrait avoir un effet délétère, et d'autre part une moindre activation immunitaire dont l'effet serait bénéfique. Il est probable que la meilleure reconstitution immunitaire chez l'enfant soit la résultante non seulement d'une activité thymique élevée, mais aussi d'une activation immunitaire plus modérée [28]. Cependant cette composante de l'infection pédiatrique a fait l'objet de peu d'études jusqu'à présent.

3.3. Impact sur la mise en place d'une immunité cellulaire spécifique

Chez les adultes traités en primo-infection, les lymphocytes T spécifiques du VIH sont détectables avant et au cours du traitement. Par contre, ces cellules sont le plus souvent indétectables chez les enfants traités dans les premiers mois de vie [29]. Ainsi, Buseyne *et coll* ont montré que, chez des enfants recevant leur première ligne de cART et dont la charge virale était inférieure à 500 copies/ml, des lymphocytes T spécifiques étaient détectables chez 27% des enfants de moins de 5 ans contre 81% pour les enfants plus âgés [12]. De plus, le suivi longitudinal des jeunes enfants lors d'interruptions de traitement a montré une apparition rapide des lymphocytes T à l'arrêt du traitement et la disparition de cette fonction effectrice lorsque la charge virale redevenait indétectable. Les enfants plus âgés gardaient des lymphocytes T détectables après suppression de la réplication virale par les traitements (F. Buseyne, *données personnelles*).

Au vu du délai de développement et de la faible fréquence des réponses immunes contre le VIH chez l'enfant, il a été suggéré qu'une cART administrée précocement, pendant la période

critique d'immaturité immunologique de la petite enfance, pourrait permettre le développement de réponses immunes spécifiques du VIH plus efficaces lors de la réexposition au VIH, suite à l'arrêt ou à l'inobservance des traitements. L'absence d'évolution clinique rapide et sévère après l'arrêt d'un traitement précoce supporte cette hypothèse, qui n'a cependant jamais été testée [30]. A plus long terme, une vaccination thérapeutique de ces enfants traités très précocement pourrait être envisagée avant un éventuel arrêt de traitement. L'induction et la persistance des réponses immunes effectrices (anticorps et lymphocytes T CD8 cytotoxiques) requièrent la stimulation des lymphocytes T CD4 auxiliaires. Aussi, l'activation de ces cellules induites par un vaccin lors d'une primo-infection virale est à double tranchant, puisque les cellules nécessaires à la coordination de la réponse au VIH sont également la cible préférentielle de ce même virus. C'est entre autres pour cette raison que les essais de vaccination thérapeutique (ou d'autres stratégies visant à augmenter les réponses immunes antivirales) se sont avérées décevantes jusqu'à ce jour.

3.4. Impact sur la mise en place d'une immunité humorale anti-VIH

De nombreuses études ont montré qu'une part importante des enfants chez qui l'instauration précoce d'une cART permettait une suppression de la réplication virale dès les premiers mois de vie, ne produisaient pas d'anticorps spécifiques du VIH [31]. Après la disparition des anticorps passifs transmis par leur mère, leur sérologie VIH devient donc négative et le demeure tant que persiste le contrôle de la réplication virale sous traitement.

4. Impact virologique de l'instauration d'un traitement précoce

4.1. Réservoir du VIH-1 et évolution chez les adultes traités précocement

Au décours de l'activation antigénique, le virus VIH-1 établit une infection latente principalement dans les cellules T CD4 à longue durée de vie après que celles-ci sont retournées en phase de quiescence. Ce réservoir viral, constitué très tôt au cours de la primo-

infection, est une des principales barrières à l'élimination du virus tant par les réponses immunes que par les traitements antirétroviraux. La quantification de l'ADN VIH-1 total extrait à partir des cellules sanguines est un marqueur du réservoir VIH facilement mesurable dans le sang des patients infectés.

Chez l'adulte, le niveau d'ADN VIH-1 des cellules mononucléées sanguines (PBMCs) est corrélé au niveau d'ADN VIH-1 présent dans les tissus profonds; il est prédictif de la dégradation immunologique et clinique, tant chez les patients en primo-infection qu'à un stade chronique [32]. Sous l'effet d'un traitement antirétroviral actif, la quantité d'ADN VIH-1 dans les PBMCs diminue très significativement au début du traitement, plus lentement pendant les 2ème et 3ème années, puis semble ensuite rester relativement stable [33].

Plusieurs travaux récents ont permis de mieux connaitre les cellules cibles de l'infection [34], dont la susceptibilité à l'infection par le VIH est déterminée par l'état de différenciation. Chez les adultes traités au stade chronique de l'infection, les cellules T mémoires transitionnelles (TMT, de durée de vie courte) et centrales mémoires (TCM, de durée de vie plus longue) sont les cibles principales du VIH. En cas de traitement débuté précocement, les niveaux d'infection des TCM atteignent au bout de 2 ans de traitement les bas niveaux observés dans les cellules T CD4 naïves et elles contribuent peu au réservoir par rapport aux TMT [35].

4.2. Evolution du réservoir VIH-1 chez l'enfant sous traitement

L'instauration d'une cART avant l'âge de 6 mois conduit à une diminution drastique du réservoir viral [36–38], d'autant plus importante que l'obtention d'une virémie indétectable a été précoce [39]. Quelques données rapportées sur un petit nombre d'enfants traités précocement suggèrent que la contribution au réservoir viral semble plus importante pour les TMT que pour les TCM et les lymphocytes T naïfs [38]. Un traitement précoce pourrait donc préserver la population T naïve de l'infection et restreindre la génération de cellules mémoires

infectées à durée de vie longue. Par extrapolation des données obtenues chez les adultes, nous pourrions espérer que la limitation précoce de la constitution du réservoir viral puisse avoir un impact bénéfique à long terme sur le contrôle virologique ultérieur. Cependant, les études manquent pour décrire précisément l'impact de l'âge à l'initiation du traitement sur l'évolution à long terme du réservoir viral chez l'enfant.

5. Les patients contrôleurs après arrêt d'un traitement instauré précocement (« *post-treatment controllers* » (PTC)) (Table 1)

5.1. Données chez les adultes traités en primo-infection

Plusieurs études et cohortes d'adultes traités dès la primo-infection ont suggéré qu'un contrôle immuno-virologique partiel ou total, à plus ou moins long terme, pouvait être obtenu chez certains patients après l'interruption du traitement. Le délai médian de rebond virologique était d'autant plus tardif que le traitement avait été initié précocement. Le pourcentage d'adultes PTC a été estimé à 10 % environ [40,41].

L'étude ANRS VISCONTI décrivait les caractéristiques de 14 adultes PTC qui présentant un contrôle virologique et immunologique maintenu pendant une durée médiane de 89 mois après l'interruption du traitement [41]. Ces patients présentaient un réservoir viral particulièrement bas, comme les patients contrôlant naturellement l'infection à VIH (patients dits « *HIV controllers* » (HIC)), mais des caractéristiques génétiques (profil HLA) et immunologiques différentes de celles décrites auparavant chez les HIC. Cela suggérait donc d'une part un rôle majeur de la précocité d'instauration du traitement dans l'évolution vers un statut de PTC, et d'autre part l'existence de mécanismes de contrôle virologique différents entre les patients PTC et HIC. Très récemment, il a été suggéré que la préservation du phénotype et de la fonction des lymphocytes « *natural killer* » au cours de la primo-infection

grâce à un traitement précoce pourrait jouer un rôle important pour parvenir ultérieurement à un statut de PTC [42].

5.2. Existe-t-il des enfants PTC ?

Le premier cas pédiatrique de contrôle immuno-virologique prolongé après l'arrêt d'un traitement précoce a été décrit en 2013 [43]. Le diagnostic d'infection à VIH-1 avait été porté dès la naissance de cet enfant sur la positivité des PCR ADN et ARN VIH, et l'instauration d'une cART dès 30 heures de vie avait permis un contrôle précoce (dès 28 jours de vie) et durable de la réplication virale. Malgré une interruption des antirétroviraux vers l'âge de 18 mois (suite à l'interruption par les parents du suivi médical de l'enfant), un contrôle spontané de la virémie et la persistance d'un réservoir viral de taille très réduite ont été observés jusqu'à l'âge de 41 mois, âge auquel un rebond virologique a conduit à la reprise d'une cART [44]. La raison de ce rebond virologique reste à ce jour non comprise.

Jusqu'en 2015, aucun autre cas pédiatrique de PTC n'avait été décrit, toutes les tentatives d'interruption de traitement ayant été suivies d'un rebond rapide de la virémie VIH-1, y compris chez des enfants qui présentaient un réservoir viral très bas avant l'arrêt du traitement [45–47]. Très récemment, il a été rapporté dans la cohorte pédiatrique française ANRS CO10, le cas d'une adolescente PTC, actuellement âgée de 18.5 ans, et présentant un contrôle virologique maintenu plus de 12 ans après l'interruption de son traitement. La cART avait été initiée à l'âge de 3 mois puis poursuivie jusqu'à l'interruption du suivi médical par la famille lorsque l'enfant avait 6 ans. Lors de la reprise du suivi un an plus tard, la virémie VIH-1 était toujours indétectable, et elle l'est restée depuis près de 12 ans (à l'exception de 2 rebonds transitoires à 510 et 48 copies/ml à l'âge de 12 et 14 ans) [48]. Cette jeune femme présente des caractéristiques très similaires à celles des adultes PTC de l'étude ANRS VISCONTI, à savoir de faibles niveaux d'immunité T CD8 spécifique du VIH et un faible niveau d'activation lymphocytaire. De plus, cette patiente est homozygote pour les molécules HLA-

A, HLA-DR et HLA-DQ, ce qui est paradoxalement associé à une évolution spontanément défavorable de la maladie [49].

Le statut de PTC à long terme, observé chez certains adultes traités précocement après leur contamination, a donc été observé chez un seul patient infecté depuis la naissance et traité dès les premiers mois de vie. Le traitement précoce induisant un nouvel équilibre entre l'hôte et le virus beaucoup plus favorable pour les patients pédiatriques est donc possible. Mais la fréquence à laquelle cette situation peut être atteinte, la durée pendant laquelle elle peut se maintenir sont difficiles à évaluer à cause du petit nombre de cas décrits. Les mécanismes pouvant expliquer le contrôle virologique actuel restent également à élucider. S'il semble trop prématuré pour envisager des essais d'interruption thérapeutique chez les enfants/adolescents infectés par voie verticale, cette observation renforce la recommandation actuelle de traitement précoce de l'ensemble des nourrissons, dès le diagnostic posé d'infection à VIH.

6. Modalités du traitement précoce, difficultés de mise en œuvre et perspectives

Le choix du traitement au moment de la primo-infection du nourrisson comporte quelques particularités tenant compte du court délai entre le diagnostic et l'initiation des antirétroviraux. Dans ce contexte où le traitement doit être débuté rapidement, on ne dispose généralement pas des résultats du test génotypique de résistance du VIH aux antirétroviraux ni de la recherche de l'allèle HLA-B*5701 (marqueur associé à un risque élevé de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI)).

Le choix du traitement doit prendre en considération la puissance virologique et la « barrière génétique » des molécules antirétrovirales prescrites (c'est-à-dire la vitesse de sélection de variants résistants à chaque molécule donnée), leur tolérance immédiate (afin de limiter le plus possible un risque d'arrêt rapide), et les risques d'observance non optimale. En effet, la plupart des nourrissons infectés naissent aujourd'hui de parents vivant dans des conditions de

grande précarité matérielle et psychologique, ces difficultés compliquant singulièrement la mise en œuvre du traitement. La principale association antirétrovirale actuellement envisageable dans le cadre d'un traitement néonatal très précoce associe donc la zidovudine, la lamivudine (tous deux étant des INTI) et le lopinavir/ritonavir (inhibiteur de la protéase). Son administration est rendue souvent difficile par les difficultés d'acceptation du sirop de lopinavir/ritonavir compte tenu de sa galénique désagréable et de sa tolérance digestive parfois médiocre.

Le choix du traitement néonatal précoce est d'autant plus complexe que le nombre de molécules antirétrovirales disponibles chez le nourrisson est actuellement très limité. Cependant, plusieurs molécules prochainement disponibles ou actuellement dans les dernières phases de leur développement clinique pourraient constituer des alternatives intéressantes au lopinavir/ritonavir dans ce contexte. C'est le cas notamment du raltegravir (inhibiteur d'intégrase) dont la suspension buvable sera prochainement disponible chez le nourrisson âgé de plus de 4 semaines [50]. Il serait intéressant que soit menée une étude comparant une stratégie de traitement néonatal très précoce incluant du lopinavir/ritonavir et une trithérapie incluant du raltegravir, afin de comparer l'efficacité et l'acceptabilité de ces deux stratégies, ce qui n'a jamais été fait chez l'adulte auparavant. On pourrait notamment s'attendre à ce qu'une meilleure acceptabilité de la galénique du raltegravir favorise l'observance thérapeutique, au prix, en cas d'adhésion imparfaite, d'un risque de sélection rapide de mutations de résistance sur le gène de l'intégrase compte tenu de la « barrière génétique » faible du raltégravir. Par ailleurs, il conviendra d'évaluer si la décroissance plus rapide de la virémie attendue sous traitement par inhibiteur d'intégrase pourrait avoir un impact bénéfique à moyen/long terme en termes de réduction précoce du réservoir viral et de préservation du système immunitaire immature à l'égard des dommages viro-induits.

Bibliographie

1. Groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Recommandations pour la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. 2013. Disponible à : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

2. World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. 2015. Disponible à: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf

3. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, *et al.* Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA* 1996 ; 275 : 606–610.

4. Ioannidis JPA, Tatsioni A, Abrams EJ, *et al.* Maternal viral load and rate of disease progression among vertically HIV-1-infected children: an international meta-analysis. *AIDS* 2004 ; 18 : 99–108.

5. Obimbo EM, Wamalwa D, Richardson B, *et al.* Pediatric HIV-1 in Kenya: pattern and correlates of viral load and association with mortality. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 ; 51 : 209–215.

6. Kourtis AP, Ibegbu C, Nahmias AJ, *et al.* Early progression of disease in HIV-infected infants with thymus dysfunction. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1431–1436.

7. Buseyne F, Burgard M, Teglas JP, *et al.* Early HIV-specific cytotoxic T lymphocytes and disease progression in children born to HIV-infected mothers. *AIDS Res Hum. Retroviruses* 1998 ; 14 : 1435–1444.

8. Biggar RJ, Janes M, Pilon R, *et al.* Virus levels in untreated African infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 1838–1843.

9. McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, *et al.* Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1996 ; 15 : 1087–1091.

10. Bunders MJ, Loos CM van der, Klarenbeek PL, *et al.* Memory CD4(+)CCR5(+) T cells are abundantly present in the gut of newborn infants to facilitate mother-to-child transmission of HIV-1. *Blood* 2012 ; 120 : 4383–4390.

11. Schönland SO, Zimmer JK, Lopez-Benitez CM, *et al.* Homeostatic control of T-cell generation in neonates. *Blood* 2003 ; 102 : 1428–1434.

12. Buseyne F, Scott-Algara D, Bellal N, *et al.* The frequency of HIV-specific interferon-gamma -producing CD8 T cells is associated with both age and level of antigenic stimulation in HIV-1-infected children. *J Infect Dis* 2005 ; 192 : 1781–1786.

13. Tobin NH, Aldrovandi GM. Immunology of pediatric HIV infection. *Immunol Rev* 2013 ; 254 : 143–169.

14. Hartigan-O'Connor DJ, Abel K, McCune JM. Suppression of SIV-specific CD4+ T cells by infant but not adult macaque regulatory T cells: implications for SIV disease progression. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 2679–2692.

15. Muenchhoff M, Prendergast AJ, Goulder PJR. Immunity to HIV in Early Life. *Front Immunol* 2014 ; 5 : 391.

16. Faye A, Chenadec J Le, Dollfus C, *et al.* Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 : 1692–1698.

17. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, *et al.* Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2233–2244.

18. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group, Sabin CA, Smith CJ, *et al.* Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS* 2008 ; 22 : 1463–1473.

19. Lewis J, Walker AS, Klein N, *et al.* CD31+ cell percentage correlation with speed of CD4+ T-cell count recovery in HIV-infected adults is reversed in children: higher thymic output may be responsible. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55 : 304–307.

20. Rossum AM van, Scherpbier HJ, Lochem EG van, *et al.* Therapeutic immune reconstitution in HIV-1-infected children is independent of their age and pretreatment immune status. *AIDS* 2001 ; 15 : 2267–2275.

21. Goetghebuer T, Chenadec J Le, Haelterman E, *et al.* Short- and long-term immunological and virological outcome in HIV-infected infants according to the age at antiretroviral treatment initiation. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54 : 878–881.

22. Fang G, Zhu G, Burger H, *et al.* Minimizing DNA recombination during long RT-PCR. *J Virol Methods* 1998 ; 76 : 139–148.

23. Bains I, Thiébaut R, Yates AJ, *et al.* Quantifying thymic export: combining models of naive T cell proliferation and TCR excision circle dynamics gives an explicit measure of thymic output. *J Immunol* 2009 ; 183 : 4329–4336.

24. Bains I, Antia R, Callard R, *et al.* Quantifying the development of the peripheral naive CD4+ T-cell pool in humans. *Blood* 2009 ; 113 : 5480–5487.

25. Wils E-J, Holt B van der, Broers AEC, *et al.* Insufficient recovery of thymopoiesis predicts for opportunistic infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica* 2011 ; 96 : 1846–1854.

26. Mold JE, Michaëlsson J, Burt TD, *et al.* Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science* 2008 ; 322 : 1562–1565.

27. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat. Rev Immunol* 2007 ; 7 : 379–390.

28. Corbeau P, Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. *Blood* 2011 ; 117 : 5582–5590.

29. Luzuriaga K, McManus M, Catalina M, *et al.* Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: control of viral replication and absence of persistent HIV-1-specific immune responses. *J Virol* 2000 ; 74 : 6984–6991.

30. Cotton MF, Violari A, Otwombe K, *et al.* Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. *Lancet* 2013 ; 382 : 1555–1563.

31. Payne H, Mkhize N, Otwombe K, *et al.* Reactivity of routine HIV antibody tests in children who initiated antiretroviral therapy in early infancy as part of the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) trial: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis* 2015 ; 15 : 803–809.

32. 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.

33. Hocqueloux L, Avettand-Fènoël 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.

34. Chomont N, Far M El-, Ancuta P, *et al.* HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med* 2009 ; 15 : 893–900.

35. 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.

36. Ananworanich J, Puthanakit T, Suntarattiwong P, *et al.* Reduced markers of HIV persistence and restricted HIV-specific immune responses after early antiretroviral therapy in children. *AIDS* 2014 ; 28 : 1015–1020.

37. Bitnun A, Samson L, Chun T-W, *et al.* Early initiation of combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected newborns can achieve sustained virologic suppression with low frequency of CD4+ T cells carrying HIV in peripheral blood. *Clin Infect Dis* 2014 ; 59 : 1012–1019.

38. Luzuriaga K, Tabak B, Garber M, *et al.* HIV type 1 (HIV-1) proviral reservoirs decay continuously under sustained virologic control in HIV-1-infected children who received early treatment. *J Infect Dis* 2014 ; 210 : 1529–1538.

39. Persaud D, Palumbo PE, Ziemniak C, *et al.* Dynamics of the resting CD4(+) T-cell latent HIV reservoir in infants initiating HAART less than 6 months of age. *AIDS.* 2012 ; 26 : 1483–1490.

40. Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, *et al.* Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS* 2010 ; 24 : 1598–1601.

41. 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.

42. Scott-Algara D, Didier C, Arnold V, *et al.* Post-treatment controllers have particular NK celles with high anti-HIV capacity: VISCONTI study. 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, Washington, 2015.

43. Persaud D, Gay H, Ziemniak C, *et al.* Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1828–1835.

44. Luzuriaga K, Gay H, Ziemniak C, *et al.* Viremic relapse after HIV-1 remission in a perinatally infected child. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 786–788.

45. Giacomet V, Trabattoni D, Zanchetta N, *et al.* No cure of HIV infection in a child despite early treatment and apparent viral clearance. *Lancet* 2014 ; 384 : 1320.

46. Martínez-Bonet M, Puertas MC, Fortuny C, *et al.* Establishment and Replenishment of the Viral Reservoir in Perinatally HIV-1-infected Children Initiating Very Early Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61 : 1169–1178.

47. Butler KM, Gavin P, Coughlan S, *et al.* Rapid viral rebound after 4 years of suppressive therapy in a seronegative HIV-1 infected infant treated from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2015 ; 34 : e48–51.

48. Frange P, Faye A, Avettand-Fenoel V, *et al.* HIV-1 virological remission lasting more than 12 years after interruption of early initiated antiretroviral therapy in a perinatally infected teenager enrolled in the French Pediatric Cohort ANRS EPF-CO10. *Lancet HIV* 2015 (in press)

49. Cohen Stuart JW, Hazebergh MD, Hamann D, *et al.* The dominant source of CD4+ and CD8+ T-cell activation in HIV infection is antigenic stimulation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 ; 25 : 203–211.

50. Rizk ML, Du L, Bennetto-Hood C, *et al.* Population pharmacokinetic analysis of raltegravir pediatric formulations in HIV-infected children 4 weeks to 18 years of age. *J Clin Pharmacol* 2015 ; 55 : 748–756.

Cinq messages forts

- Un traitement antirétroviral est indiqué chez tous les enfants VIH^+, quel que soit leur statut immuno-virologique, et en priorité chez ceux âgés de moins de 2 ans.
- Un traitement antirétroviral précoce a un impact clinique bénéfique démontré sur la mortalité des nourrissons VIH^+.
- Il pourrait également apporter un bénéfice immunologique à long terme (protection précoce du thymus, développement ultérieur de réponses immunes spécifiques du VIH plus efficaces…)
- En limitant la constitution précoce du réservoir viral, le traitement néonatal pourrait aussi avoir un impact bénéfique sur le contrôle virologique ultérieur.
- Un cas de contrôle immuno-viroloqique persistant malgré l'interruption depuis 12 ans d'un traitement instauré en période néonatale a récemment été décrit chez une adolescente française de 18.5 ans.