

Université de Montréal

La primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1): étude
descriptive et pronostique

Par Philippe Vanhems

Docteur en Médecine

Département de Médecine Sociale et Préventive

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Philosophiae Doctor (Ph.D.)

en Santé Publique

(option épidémiologie)

Juin 1997

©Philippe Vanhems, 1997



WA
5
U58
1998
V.007



Page d'identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée

**La primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1):
étude descriptive et pronostique**

présentée par:

Philippe Vanhems

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:


Slobodan Ducic, M.D., M.Sc., président

Jean Lambert, Ph.D., directeur

Robert Allard, M.D., M.Sc., co-directeur

Rafick-Pierre Sekaly, Ph.D., membre du jury

Richard Lalonde, M.D., examinateur externe

, représentant (e) du doyen

Thèse acceptée le: 18.03.98

Sommaire

Lorsque les personnes s'infectent par le virus de l'immunodéficience humaine, ou VIH, elles présentent des symptômes et des signes dans près de 80% des cas. Ce stade correspond à la primo-infection à VIH. La symptomatologie et les perturbations biologiques de cette étape précoce de l'infection sont étroitement associées à la progression vers le syndrome d'immunodéficience humaine ou SIDA. La plupart des travaux publiés sur cette question ont été effectués dans de petits échantillons de patients chez lesquels peu de signes cliniques ont été étudiés. Le but de cette thèse est de rappeler les principaux points connus sur la primo-infection à VIH, de décrire le plus précisément possible la primo-infection dans un grand groupe de patients, de classer les signes et symptômes rapportés au cours de la primo-infection et enfin d'étudier l'association entre la sévérité de la primo-infection à VIH et la progression vers le SIDA et le décès.

Nous avons étudié 259 patients ayant une séroconversion documentée pour le VIH suivis prospectivement depuis 1985 en Australie et depuis 1987 en Europe. Deux cent dix-huit patients ont présenté une séroconversion symptomatique. Il est apparu que la primo-infection à VIH, initialement décrite comme un tableau clinique proche de la mononucléose infectieuse, était, en fait, très hétérogène. Moins de 20% des patients ont présenté un tableau évocateur d'une mononucléose infectieuse tel que décrit dans les manuels de maladies infectieuses.

L'analyse factorielle a permis de classer les symptômes et les signes en huit groupes qui correspondaient à la fois à l'expression clinique et, pensons-nous, aux mécanismes pathogéniques impliqués au cours de la primo-infection à VIH. Les groupes identifiés ont été les suivants: 1er groupe : troubles du transit gastro-intestinal; 2ème groupe : perte de poids et douleur abdominale; 3ème groupe : lymphadénopathies; 4ème groupe : myalgies et arthralgies; 5ème groupe : signes neurologiques; 6ème groupe: signes constitutionnels et cutanéomuqueux; 7ème groupe : candidose orale, et 8ème groupe : anorexie et pharyngite.

Enfin, une étude pronostique a permis de comparer, au moyen de la méthode de Kaplan-Meier et des modèles de Cox, les progressions vers la première complication opportuniste, le SIDA ou le décès en fonction du nombre de symptômes et de signes présents au moment de la primo-infection. Nous avons montré que, dans notre échantillon, il existait une relation étroite entre un gradient clinique de sévérité de la primo-infection et le pronostic, puisque les patients qui présentaient le plus grand nombre de symptômes au moment de la primo-infection progressaient plus rapidement vers la première complication opportuniste, vers le SIDA et vers le décès que les patients qui présentaient peu ou pas de symptômes au moment de la séroconversion.

Résumé

L'infection aiguë par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est symptomatique dans 80% des cas environ. Le spectre clinique de ce stade initial est étendu, puisque les patients peuvent être totalement asymptomatiques, présenter quelques symptômes ou des tableaux cliniques sévères nécessitant l'hospitalisation. Il est crucial de poser le diagnostic d'infection aiguë à VIH (ou primo-infection symptomatique à VIH) pour au moins trois raisons: 1- informer le patient et diminuer le risque de transmission; 2- proposer un traitement précoce; 3- estimer le risque de progression de la maladie. Le chapitre 2 de cette thèse est constitué par un article faisant le point sur les aspects diagnostiques et pronostiques de la primo-infection à VIH. De cette recension des écrits, il est apparu que la primo-infection à VIH avait été décrite le plus souvent dans des échantillons réduits de patients et que la liste des manifestations cliniques rapportées avait été limitée.

Il nous est donc apparu important d'en rapporter une description clinique aussi complète que possible (Chapitre 3). De plus, d'un point de vue méthodologique, cet exercice est important dans une thèse d'épidémiologie clinique puisqu'avant toute approche analytique, l'étape descriptive détaillée d'un état de santé dans une population incombe à l'épidémiologiste.

L'objectif de cette étude était de décrire la fréquence et la durée des manifestations cliniques au moment de l'infection aiguë à VIH chez 218 patients pour lesquels une primo-infection a été documentée. Ces patients ont été inclus prospectivement dans quatre cohortes. Il s'agissait de deux cohortes australiennes coordonnées par le *National Center in HIV Epidemiology and Clinical Research* à Sydney et deux cohortes suisses coordonnées par la *Division des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Cantonal Universitaire* de Genève. La durée moyenne de la maladie aiguë a été de 25,1 jours (médiane 20 jours), et ne différait pas en fonction du sexe, de l'âge, du facteur de risque et du génotype du virus (sensible ou résistant à la zidovudine). La fréquence et la durée moyenne des symptômes et des signes rapportés chez plus de 50% des patients a été comme suit: fièvre >38°C (chez 77% des patients, durée moyenne 17

jours), fatigue (chez 66% des patients, durée moyenne 24 jours), éruption cutanée (chez 56% des patients, durée moyenne 15 jours), myalgies (chez 55% des patients, durée moyenne 18 jours), maux de têtes (chez 51% des patients, durée moyenne 26 jours). Seulement 16% des patients présentaient un tableau clinique typique d'une mononucléose infectieuse aiguë définie par de la fièvre, une angine et des adénopathies cervicales, et 10% ne présentaient aucun des trois symptômes et signes ci-dessus. Un syndrome méningé a été retrouvé chez 20 patients (9%). Au total, les manifestations cliniques liées à l'infection aiguë par le VIH ont été plus variées que celles rapportées dans les études précédentes. L'absence de fièvre et/ou de manifestations cliniques évocatrices d'une mononucléose infectieuse aiguë n'élimine pas la possibilité d'une primo-infection à VIH.

Après avoir rapporté la liste des symptômes et des signes présents au cours de la primo-infection, il nous est apparu utile de les classer au moyen d'une méthode de classification automatique, ce qui a constitué le chapitre 4. Nous avons utilisé l'analyse factorielle (Principal axis factoring) qui a permis l'émergence de huit groupes de symptômes et de signes. Ces huit groupes de symptômes et de signes ont été les suivants: 1er groupe : troubles du transit gastro-intestinal; 2ème groupe : perte de poids et douleur abdominale; 3ème groupe : lymphadénopathies; 4ème groupe : myalgies et arthralgies; 5ème groupe : signes neurologiques; 6ème groupe : signes constitutionnels et cutanéomuqueux; 7ème groupe : candidose orale; et 8ème groupe : anorexie et pharyngite. Ces groupes ont reflété clairement les différents organes atteints par le VIH ou impliqués dans la réponse immunitaire et inflammatoire, au moment de l'infection aiguë. En complément de cette explication topographique, une revue des études sur les mécanismes pathogéniques aigus a permis d'émettre des hypothèses sur les processus biologiques pouvant expliquer ces regroupements de symptômes et de signes. Par exemple, il semblait très plausible que l'éruption cutanée et les ulcères muqueux puissent avoir la même origine. Cette analyse appelait un commentaire plus général à propos des résultats. En effet, il est apparu clairement que la classification obtenue au

moyen d'une méthode statistique différait d'une classification subjective que pouvaient faire les médecins. Ce résultat a été lié essentiellement à une analyse au niveau d'un groupe de patients alors que les médecins conduisent leur examen clinique le plus souvent par organe ou système pour chaque individu. Ainsi l'analyse de données cliniques effectuée au niveau d'un ensemble de patients génère des informations différentes par rapport l'information issue d'un examen clinique individuel.

Le chapitre 5 présente une étude de l'association qui existait entre la primo-infection à VIH et la progression vers le SIDA et le décès. Plus précisément, nous voulions examiner l'association qui existait entre le nombre de symptômes présents au moment de la primo-infection et la progression de la maladie, estimée par l'incidence des complications opportunistes, et le décès. Nous avons analysé les 218 patients symptomatiques précédemment décrits auxquels ont été ajoutés 41 patients qui ont séroconverti pour le VIH de manière asymptomatique. Nous avons estimé la progression vers la première infection opportuniste non-SIDA, le SIDA et le décès selon un score clinique additif basé sur la présence ou l'absence de symptômes et de signes potentiellement prédicteurs au moment de la primo-infection. Six prédicteurs ont été sélectionnés après une analyse univariée. Le score additif variait de 0 à 6 et a été stratifié en 4 groupes: 0, 1-2, 3-4, 5-6. Le modèle de Cox et l'analyse de survie de Kaplan-Meier ont permis d'estimer le ratio de taux et la proportion de patients qui ont progressé. Par rapport aux patients asymptomatiques (score de 0), les patients ayant un score de 3-4 et 5-6 ont progressé plus rapidement vers la première complication opportuniste (SIDA exclu). Le ratio de taux ajusté de progression vers la première infection opportuniste a été de 1,39 (intervalle de confiance (IC) 95% 1,01-1,92) et de progression vers le SIDA a été 1,80 (IC 95% 1,34-2,40) pour les patients ayant un score de 3-4. Les patients ayant eu un score de 5-6 ont progressé plus rapidement vers le SIDA que les patients asymptomatiques [ratio de taux ajusté: 1,37 (IC 95% 1,01-1,89)]. Enfin, les patients ayant un score de 5-6 ont progressé plus rapidement vers le décès que les patients asymptomatiques [ratio de taux ajusté: 2,05 (IC 95% 1,27-3,32)]. La présence en

particulier d'une candidose orale pendant la primo-infection a été associée à un risque plus élevé de progresser vers une première complication opportuniste. L'analyse de notre échantillon a confirmé que la sévérité de la primo-infection à VIH, estimée par le nombre de symptômes et de signes, est associée à une progression plus rapide de la maladie et à une survie plus courte. Contrairement aux résultats des études antérieures, la durée de la primo-infection n'est pas apparue comme un facteur pronostique étant donné la forte corrélation entre le nombre des symptômes et des signes et leur durée.

Les manifestations cliniques présentes au cours de la primo-infection à VIH sont la traduction de processus biologiques complexes liés à la fois au virus et à l'hôte. Les facteurs impliqués dans l'expression clinique d'une infection aiguë à VIH méritent de faire l'objet d'intenses recherches. L'identification des mécanismes précoces associés à un pronostic défavorable permettra de proposer des traitements étiologiques, comme des modulateurs de la réponse immune, qui, associés à des médicaments antirétroviraux, pourront diminuer le risque de progression vers le SIDA, et améliorer la qualité de vie des patients.

Le chapitre 6 discute en détail la validité des résultats ainsi que leur limites liées à la puissance statistique des tests, les biais potentiels et les facteurs de confusion. Des suggestions de recherches pour l'avenir sont avancées.

Table des matières

Sommaire	iii
Résumé	vi
Liste des tableaux	XII
Liste des figures	XIV
Liste des sigles et abréviations	XV
Dédicace	xvii
Avant-propos	xviii
Chapitre 1: Définition du problème, recension des écrits et résumé du protocole de l'étude	1
Chapitre 2: Recognizing primary HIV-1 infection	38
Chapitre 3: Acute HIV-1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive?	58
Chapitre 4: Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV-1 infection	81
Chapitre 5: Acute HIV-1 illness severity and prognosis: a dose-response relationship	105
Chapitre 6: Discussion et conclusions	131

Annexexxi

Curriculum vitaelvi

Liste des tableaux

Chapitre 3

Characteristics of 218 patients with documented acute HIV-1 disease	73
Duration of acute HIV-1 disease stratified by age	75
Frequency and duration of signs and symptoms reported for more than 5% of 218 patients at acute HIV-1 disease	76
Frequency and duration of signs and symptoms reported for less than 5% of 218 patients at acute HIV-1 disease	78

Chapitre 4

Frequency of symptoms and signs reported by at least 10% of the patients during the stage of acute HIV-1 infection	100
Factor description from factor analysis	102
Correlation coefficient, communality and percentage of variance explained	104

Chapitre 5

Symptoms and signs at the time of acute HIV-1 illness associated with the first stage B disease	126
Adjusted hazard ratio of stage B, C and death by clinical score of acute HIV-1 disease severity	128
Patients who progressed to CDC stage B, C and death by clinical score	129

Listes des figures

Chapitre 3

Distribution of durations of acute HIV-1 disease	80
--	----

Liste des sigles et abréviations

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

ACP : Analyse en composantes principales

AZT: Zidovudine

Ag: Antigène ou antigen

CDC: Centers for Disease Control

CI: Confidence interval

DNA: Desoxiribonucleic acid

ELISA: Enzym-linked immunosorbent assay

FA: Factor analysis

FIV: Feline immunodeficiency virus

GI: Gastrointestinal

Gp: glycoprotein

HIV: Human immunodeficiency virus

HLA: Human lymphocyte antigen

HR: Hazard ratio

IC: Intervalle de confiance

Ig: Immunoglobuline

IL: Interleukin

MACS: Multicenter AIDS cohort study

MLI: Mononucleosis like illness

MTS: Maladie transmise sexuellement

PC: Principal component

RC: Ratio de cote

RNA: Ribonucleic acid

RR: Risque relatif ou ratio de risque

SIDA: Syndrome d'immunodéficience acquis

TNF: Tumor necrosis factor

USA: United States of America

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

Dédicace

Je dédie cette thèse à ma famille.

Je remercie les docteurs Robert Allard et Jean Lambert qui m'ont guidé tout au long de ce travail, ainsi que le Dr. Clément Dassa qui m'a apporté son expertise lors de l'analyse rapportée dans le chapitre 4.

Je remercie aussi les Professeurs David A. Cooper (Sydney), Bernard Hirschel et Luc Perrin (Genève), qui m'ont proposé le sujet de cette thèse. Jeanette Vizzard a apporté une contribution essentielle à la collecte des données des patients australiens, et je lui suis grandement reconnaissant. Rolland Gaudet toujours efficace et disponible m'a permis d'utiliser ma base de données dans d'excellentes conditions, qu'il trouve ici le témoignage de mon amitié.

Je remercie pour leur encouragements les Drs Sabine Kinloch-de Loës, Raymond Beaulieu, Andrew Carr, Emil Toma, l'équipe du Pavillon Cooper du centre de recherche de l'Hôtel-Dieu de Montréal.

Cette thèse a été rendue possible grâce à une subvention du Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (823B-033270), du National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research du Sydney et du Réseau Canadien des Essais Cliniques VIH (Région Québec).

Avant-propos

Le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) est un rétrovirus responsable d'une immunosuppression acquise sévère. Celle-ci est principalement liée à une baisse de nombre des lymphocytes ayant le récepteur CD4 (CD4+), et une altération de leur fonction. Ces cellules sont la cible privilégiée du virus car ce récepteur membranaire est essentiel à l'arrimage du virus. Peu à peu, malgré les traitements inhibant en partie sa réplication, le virus va induire une altération profonde du système immunitaire ayant pour principale conséquence l'émergence de complications opportunistes infectieuses et néoplasiques. Si les premières infections opportunistes, telles que des mycoses buccales, sont relativement faciles à traiter, l'immunosuppression progressant, des germes plus redoutables vont bientôt affecter les patients qui vont alors présenter un syndrome d'immunodéficience humaine acquise (SIDA). Selon le type de complication opportunistes, le pronostic vital à court terme peut être mis en jeu et l'espérance de vie peut être diminuée. Bien souvent, l'accumulation de multiples complications infectieuses ou néoplasiques va emporter les malades 12 à 15 ans environ après le moment l'infection.

L'évolution de la maladie, depuis l'infection initiale des patients par le VIH-1 jusqu'au stade de SIDA, a été classée par le centre de contrôle des maladies d'Atlanta (CDC) selon des stades correspondant à la progression de l'immunosuppression facilitant l'apparition des complications opportunistes de gravité modérée puis sévère. La période initiale de l'infection est appelée primo-infection à VIH ou maladie aiguë à VIH ou encore séroconversion symptomatique à VIH (stade A). Cette thèse d'épidémiologie clinique est ciblée principalement sur cette période. Après la disparition des symptômes initiaux, lorsqu'ils ont été présents, le patient va rester asymptomatique ou peu symptomatique pendant une période pouvant durer de 6 à 10 ans. Les patients présentent seulement quelques ganglions lymphatiques palpables mais cette latence clinique masque une intense réplication virale. Celle-ci, associée à des phénomènes immunopathogéniques, va finalement causer une altération de la réponse

immunitaire et l'apparition de complications opportunistes mineures (stade B) puis majeures (stade C ou SIDA).

Chapitre 1

Définition du problème, recension des écrits et résumé du protocole de l'étude.

1. Définition du problème

Malgré les campagnes de prévention, la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'est pas enrayée. On estime à 40 000 le nombre annuel de nouveaux cas d'infection par le VIH aux Etats Unis (1). Ces séroconversions risquent de se produire principalement chez les jeunes puisque, toujours aux Etats Unis, seulement 44% d'entre eux semblaient utiliser des condoms en 1991 alors qu'ils étaient 56% à le faire en 1988 (2). Dans cette même étude, la proportion de jeunes utilisant des drogues intraveineuses était de 2,1% en 1991 par rapport à 0,5% en 1988. Le risque de séroconversion, lié principalement au comportement sexuel et à l'utilisation des drogues intraveineuses, persiste donc et reste préoccupant. D'autres études plus récentes ont confirmé que le risque d'infection par voie sexuelle persistait (3,4). Aussi, si les efforts de prévention et d'éducation doivent se poursuivre, la persistance de séroconversions nécessite d'une part d'en faire le diagnostic en cas de symptômes et d'autre part d'étudier sa pathogénie ainsi que son association avec le pronostic. Plus de la moitié des personnes contaminées vont présenter des symptômes au moment de l'apparition des anticorps anti-VIH (5). Cette période correspond à la phase de séroconversion.

Comme nous l'avons défini au paragraphe précédent, cette phase de l'infection est aussi appelée primo-infection à VIH et maladie aiguë à VIH en cas de symptômes. Elle fut décrite pour la première fois à partir d'un cas isolé en 1984 (6), puis en 1985 la première série de patients fut publiée par des médecins australiens (7). L'intervalle de temps qui sépare la primo-infection du SIDA est de plusieurs années. On estime que 50% des patients homosexuels vont présenter un SIDA 11 ans après l'infection et que 49% des patients contaminés par transfusion à 7 ans après l'infection (8). Il existe néanmoins des cas d'évolution très rapide (9). Il y a peu d'études descriptives et pronostiques conduites dans un échantillon important de patients au stade de primo-infection. Ce seront les deux principaux thèmes de ce travail.

2. Recension des écrits sur le primo-infection à VIH

2.1 Introduction

La primo-infection symptomatique a été décrite dans toutes les populations ayant été infectées par le VIH: les hommes homosexuels, les hommes et femmes hétérosexuels, les utilisateurs de drogue par voie intraveineuse, les hémophiles et receveurs de transfusions, les receveurs d'organes et les travailleurs du secteur de la santé infectés accidentellement (10, 11). Il existerait au moins un signe clinique dans 70 à 95% des cas, suivant les études (1,5,11). Néanmoins, devant l'existence de symptômes frustrés ou l'absence de tout symptôme, la séroconversion peut passer complètement inaperçue. Classiquement, les signes cliniques d'une primo-infection à VIH surviennent deux à six semaines après la contamination et persistent deux semaines en moyenne. Les symptômes peuvent être sévères et entraîner une hospitalisation (12).

2.2 Les manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont nombreuses mais certaines sont retrouvées de manière plus fréquente. Nous rappellerons ici les symptômes et signes retrouvés le plus fréquemment. Une revue plus exhaustive constitue les deuxième et troisième chapitres de cette thèse.

2.2.1 Les manifestations générales:

Les patients peuvent présenter des symptômes généraux sévères qui peuvent conduire à une hospitalisation dans près de la moitié des cas (12). La fièvre est retrouvée très fréquemment. Dans la série de Kinloch et coll. (12), 87% des patients ont présenté de la fièvre alors qu'elle a été présente chez 53% des patients de la série de Pedersen et coll. (13). La température moyenne était de 38,6°C et 8 patients sur 27 ont présenté une température de plus de 39°C (12). Des myalgies et/ou des arthralgies peuvent

accompagner la fièvre. La durée moyenne des symptômes varie de 16 jours (11) à 23 jours (12).

2.2.2 Les manifestations muco-cutanées:

Une éruption cutanée est présente dans plus de 60% des cas (12). C'est une éruption érythémateuse, maculopapuleuse, non prurigineuse, habituellement symétrique atteignant la face, le tronc et parfois les extrémités (11). Une éruption généralisée est rare. Des lésions de type vésiculaire ont aussi été décrites (14).

Les ulcérations des muqueuses sont retrouvées chez 43% des patients dans la série de Kinloch et coll. (12). Elles sont localisées dans la cavité buccale et au niveau des organes génitaux, associées ou non à une angine. Dans cette même série, aucun des patients infectés par voie parentérale ne présentait d'ulcères des muqueuses alors que 52% des patients infectés par voie sexuelle en présentaient. Gaines et coll. (15) ont retrouvé des résultats similaires chez 7 homosexuels sur 20, suggérant que ces ulcérations pouvaient être le site d'inoculation du virus au cours de relations sexuelles. Cinquante-deux pour-cent des patients ayant des lésions cutanées présentaient aussi des lésions des muqueuses, alors que 84% des patients présentant des lésions muqueuses présentaient à la fois des lésions cutanées (12). L'association entre les lésions muqueuses et cutanées est donc fortement suggestive d'une primo-infection à VIH, étant donné le faible nombre de diagnostics différentiels (syphilis secondaire, collagénoses par exemple).

2.2.3 Les aires ganglionnaires:

Des adénopathies sont présentes dans plus de la moitié des cas: 56% pour Kinloch (12) et 70% pour Tindall (5). Ces adénopathies, non douloureuses, peuvent être généralisées ou localisées.

2.2.4 Les manifestations neurologiques:

Le virus a été isolé dans le liquide céphalo-rachidien dès la primo-infection, indiquant une atteinte précoce de ce système. Les symptômes neurologiques les plus fréquents sont des céphalées, des douleurs rétro-orbitaires et une photophobie (5,16). Un syndrome dépressif, une irritabilité et un changement de l'humeur sont aussi rencontrés (11). Néanmoins, le syndrome dépressif est le plus souvent lié à l'annonce du diagnostic. D'autres symptômes neurologiques, comme un méningisme ou une radiculopathie, sont parfois rencontrés mais ils sont plus rares (14).

2.2.5 Les manifestations pulmonaires:

Ces manifestations sont rares. Les patients peuvent présenter une toux sèche associée le plus souvent à une pneumopathie interstitielle non spécifique (11).

2.2.6 Les manifestations digestives:

Des symptômes digestifs non spécifiques ont été rapportés, tels que des nausées et de la diarrhée associées ou non à une anorexie (5,11,12). Des signes plus évocateurs du déficit immunitaire, comme des candidoses orales ou oesophagiennes, ont aussi été retrouvés associés à une immunosuppression transitoire sévère (9,17). Un travail récent a montré que les candidoses orales et les leucoplasies orales peuvent apparaître relativement tôt après la séroconversion (18). La proportion cumulée de patients ayant présenté ces complications a été de 12% à 1 an et de 30% à 3 ans. Ces résultats sont importants car des études précédentes ont confirmé la signification pronostique de ces deux complications sur la survenue du SIDA.

2.3 Les manifestations biologiques

2.3.1 La formule sanguine

On observe une lymphopénie transitoire des lymphocytes T auxiliaires ou CD4+ puis une lymphocytose due à une augmentation des lymphocytes T cytotoxiques ou CD8+ (19). La thrombocytopénie est l'anomalie la plus fréquente (11,12). Celle-ci est modérée, le plus souvent autour de $145\ 000/\text{mm}^3$. Une élévation de vitesse de sédimentation a aussi été rapportée (11).

2.3.2. Le système inflammatoire et immunitaire

La primo-infection s'accompagne d'une activation du système inflammatoire se traduisant par l'augmentation de la $\beta 2$ -microglobuline, de la néoptérine, et de l'interféron alpha. Le nombre de lymphocytes CD8+ augmente alors qu'on assiste à une baisse des lymphocytes T auxiliaires CD4+ pendant la première année entraînant une inversion du rapport CD4+/CD8+ (19). Dans l'étude de Stein et coll. (19) le taux sanguin moyen de CD4+, mesuré 6 mois avant la séroconversion, était de $999/\text{mm}^3$ alors qu'il n'était plus que de $349/\text{mm}^3$ une année après la séroconversion. Dans l'étude de Kinloch et coll. (12), le nombre médian de lymphocytes CD4+ était de $458/\text{mm}^3$ au moment de la séroconversion.

2.3.3. La sérologie et la virologie

Fréquemment, le dépistage des anticorps VIH par les techniques habituelles (ELISA) est négatif au moment de l'apparition des symptômes (fenêtre sérologique), d'où la nécessité de répéter le test après quelques jours ou quelques semaines afin de confirmer la séroconversion. Le temps médian entre le moment de l'infection et le développement des anticorps détectables est de 2,1 mois, et 95% des patients auront développé des anticorps 5,8 mois après l'infection (20). Les symptômes coïncident avec un titre élevé de la virémie sanguine traduisant une présence importante du virus dans le

sang. Cette présence est indiquée par un fort taux d'antigène viral (ag p24) ainsi qu'un haut titre de VIH dans les cellules mononuclées du sang périphérique (21,22). Le pic de l'ag p24 apparaît entre le 6ème et 15ème jour après le début des symptômes et devient indétectable entre le 14ème et le 27ème jour. Chez 76% des patients on a mis en évidence un ag p24 dans le sang (12). On détecte aussi un grand nombre de copies d'ADN du provirus dans les cellules mononuclées du sang pendant la primo-infection symptomatique. Des techniques d'amplification du génôme ("*polymerase chain reaction*" ou PCR) permettent de quantifier le nombre de copies du génome du VIH circulant dans le plasma (24,25). Le pic observé est synchrones avec celui de l'ag p24. La diminution de l'ag p24 et des composants viraux dans le sang résulte de la réponse immunologique humorale initiale du patient, de l'augmentation du nombre de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et de la séquestration du virus dans les organes lymphoïdes (26, 27).

2.4 Le pronostic

2.4.1 Le comportement à risque

L'influence du comportement à risque des patients sur la période d'incubation et la sévérité de la primo-infection a été peu investiguée. En revanche, l'incubation du SIDA dans différents groupes à risque a pu être estimée par Biggar et coll. (28). Les patients homosexuels ont présenté une période d'incubation plus courte que les autres car, chez ces patients, le diagnostic de SIDA peut être posé lors de l'apparition d'un sarcome de Kaposi qui survient à un stade d'immunosuppression moins sévère que les autres complications opportunistes. L'étude de Biggar et coll., effectuée en 1990, a quelques limites. La gravité et la durée des symptômes lors de la primo-infection n'ont pas été investiguées. Avec les connaissances que nous avons aujourd'hui, l'absence d'information sur la présence ou l'absence de symptômes au moment de la séroconversion apparaît comme un facteur de confusion potentiel puisque la progression

vers le SIDA est associée à l'existence d'une séroconversion symptomatique (13). Un autre facteur de confusion est la présence de souches virales ayant différents pouvoirs pathogènes (29-32). Cette notion, peu documentée à l'époque, peut aussi avoir joué un rôle dans l'incubation de la maladie.

Une progression plus rapide a aussi été retrouvée dans une étude française (33) de patients homosexuels. Les auteurs ont comparé la période d'incubation du SIDA entre des patients hétérosexuels et homosexuels. Le risque cumulé de SIDA cinq années après la séroconversion était de 7,9% pour les hétérosexuels et 21,4% pour les homosexuels et cette différence persistait après un ajustement pour l'âge. Ce résultat était lié au sarcome de Kaposi comme diagnostic initial de SIDA. En effet après exclusion de ce diagnostic, le ratio de risque ajusté de développer un SIDA pour les patients homosexuels par rapport aux autres patients n'était plus significatif [RR = 1,92 ; 95% IC = 0,9 - 4,0].

2.4.2 L'âge

L'âge au moment de la séroconversion semble influencer la période d'incubation car les enfants hémophiles développent un SIDA plus lentement que les adultes hémophiles (28). Une cohorte italienne d'utilisateurs de drogues intraveineuses ayant séroconverti a permis de confirmer l'effet de l'âge au moment de la séroconversion comme marqueur de mauvais pronostic (34). Un âge supérieur à 25 ans au moment de la séroconversion était lié à une progression plus rapide de la maladie. L'étude française (33) déjà citée a aussi confirmé que l'âge au moment de la séroconversion était lié à une progression plus rapide de la maladie après un ajustement pour le comportement à risque. D'autres résultats ont confirmé l'effet de l'âge comme facteur de mauvais pronostic chez des patients hémophiles et homosexuels (35). On observait dans cette étude, pour une augmentation de 10 ans d'âge au moment de la séroconversion, un accroissement de 60% et 40% du risque de progression vers le SIDA pour les patients hémophiles et homosexuels respectivement. Finalement, aucune étude n'a exploré l'influence de l'âge sur la durée des symptômes de la primo-infection.

2.4.3 Le sexe

A ce jour aucune étude, à notre connaissance, n'a comparé la présentation et le pronostic de la maladie aiguë en fonction du sexe.

2.4.4 La primo-infection symptomatique

D'après Pedersen et coll. (13), le risque de développer un SIDA, trois ans après la séroconversion, est huit fois plus élevé chez les personnes dont la primo-infection symptomatique a duré plus de 14 jours. Il semblerait donc que des facteurs immunologiques et virologiques associés à la progression de la maladie aient un rôle essentiel dès ce stade (36). Dans cette même étude, la proportion de patients ayant progressé vers une pathologie de la catégorie C, qui correspond à une infection opportuniste définissant le SIDA définie par le centre de contrôle des maladies d'Atlanta (CDC) (37), était significativement plus élevée en cas de primo-infection longue (78%) que de primo-infection courte (10%). Cette étude fut la première à relier la durée des symptômes de la primo-infection au pronostic.

Une étude effectuée chez 48 patients homosexuels ayant séroconverti (19 symptomatiques et 29 asymptomatiques) a montré que l'évolution vers le SIDA et/ou un taux de CD4+ inférieur à $200/\text{mm}^3$ était plus rapide chez les patients symptomatiques (38). Le point fort de cette étude est un suivi long (7,2 ans en moyenne) et des résultats obtenus dans une population de patients ayant tous le même facteur de risque. Néanmoins, la classification entre patients symptomatiques et asymptomatiques soulève des questions étant donné que l'on peut observer des formes symptomatiques peu sévères ou très sévères. Il serait plus précis de classer les patients selon une échelle de sévérité et de durée des symptômes plutôt que sur leur présence ou leur absence. L'analyse univariée limite aussi l'interprétation des résultats puisqu'aucun ajustement n'a pu être fait sur des variables de confusion comme l'âge.

L'existence d'une fièvre et d'une éruption cutanée sont des prédicteurs de la survenue du SIDA dans une étude hollandaise (39). C'est-à-dire que ces signes ont été associés à la survenue du SIDA après ajustement sur des facteurs de confusion comme l'âge, l'année de séroconversion et des variables biologiques (CD4+ avant et après la séroconversion, l'ag p24, l'anticorps p24 et les IgM anti-VIH).

Schechter et coll. (40) ont étudié la progression vers le SIDA chez 118 patients homosexuels de Vancouver ayant séroconverti. Un total de 18 cas de SIDA ont été rapportés sur une période de 34 mois. Ces 18 malades ont été comparés à 54 patients qui n'ont pas développé de SIDA pendant la même période. Vingt-huit pour-cent des patients ayant un SIDA avaient présenté au moins un symptôme au moment de la séroconversion comparé à 11,5% des patients qui n'avaient pas progressé vers le SIDA ($p=0,027$). Le rôle pronostic des symptômes est peu investigué car la comparaison entre les cas et les témoins a été seulement basée sur l'existence d'adénopathies, associées ou non à la présence d'un ou plusieurs symptômes, dans les 6 mois qui ont précédé la séroconversion.

Si les précédentes études sont en faveur d'une progression plus rapide vers le SIDA pour les patients ayant une séroconversion symptomatique, Tindall (41), par contre, n'a pas trouvé de différence entre ces deux groupes de patients dans la cohorte de Sydney (41). Le nombre limité de patients analysés ($n=38$) peut expliquer ces résultats non significatifs.

Une étude récente a suggéré une association d'un type de symptôme avec le pronostic (16). Les auteurs ont analysé la relation entre la présence de signes neurologiques au moment de la maladie aiguë et le pronostic. Les patients ayant des signes neurologiques, tels une méningite lymphocytaire, une encéphalite aiguë ou une radiculopathie, avaient un risque relatif de développer un SIDA de 6,11 [95% IC = 1,9 - 19,3] par rapport aux patients asymptomatiques, après ajustement pour l'âge, le sexe et le mode de transmission. Par contre, il n'y avait pas de différence de risque relatif de développer un SIDA entre les patients symptomatiques mais sans signe neurologique et

les patients asymptomatiques; ce qui contredit partiellement les précédentes études. En effet, on aurait pu imaginer que les patients de cette étude se seraient distribués en 3 groupes à pronostics distincts: les patients présentant des signes neurologiques avec un risque élevé de progression de la maladie, les patients ayant d'autres signes avec un risque intermédiaire de progression et les patients asymptomatiques avec un risque faible. Il n'y a pas pour l'instant d'autres études publiées sur le type de symptômes et le pronostic.

2.4.5 Les facteurs immunologiques et viraux

La réponse immunitaire immédiate après l'infection pourrait logiquement être un facteur pronostic important. L'étude italienne citée plus haut (35) a mis en évidence qu'un nombre de cellules CD4+ inférieur à 500/mm³ après la séroconversion était un prédicteur indépendant d'une progression plus rapide vers le SIDA mais l'intervalle de temps entre le moment estimé de la séroconversion et la mesure du premier dosage de CD4+ n'était pas spécifié. Cette étude ne tenait pas compte de manifestations cliniques liées à la séroconversion alors que cette information aurait dû être disponible puisque les patients étaient séronégatifs à l'inclusion et suivis prospectivement.

L'absence de sécrétion d'anticorps anti-p24 (ou anti-core: anticorps dirigés contre le noyau du virus) et l'existence d'un ag p24 détectable sont des prédicteurs indépendants de la survenue du SIDA selon Keet et coll. (42). Ces résultats ont été obtenus après ajustement pour différents facteurs de confusion démographiques, cliniques et biologiques présents au moment de la séroconversion. Cependant, des résultats contraires ont été trouvés chez 84 patients ayant séroconverti dans la "Multicenter AIDS-Cohort study" (MACS), étude américaine ne concernant que des patients homosexuels (43). Dix-huit patients ont développé un SIDA à 36 mois mais ni le taux de l'ag p24, ni le taux d'anti-p24 n'ont été associés à l'évolution vers le SIDA après ajustement pour le niveau de CD4+ au moment de la séroconversion. Les séroconvertisseurs qui n'avaient pas développé de SIDA à 36 mois avaient un taux de CD4/mm³ significativement plus

élevé ($>400/\text{mm}^3$ en moyenne) au moment de la séroconversion que ceux qui ont évolué vers le SIDA [Ratio de cotes (RC): 10,25 IC 95% = 1,31 - 80,09]. Les résultats discordants de ces deux études sur la valeur pronostique de l'ag p24 et de la réponse des anticorps ne sont discutés dans aucun des deux articles. La population étudiée est la même, les protocoles de suivi sont similaires et les techniques de laboratoires utilisées sont identiques. Il s'agissait dans les deux cas d'une technique d'immunoessai compétitive (Laboratoires Abbott). Des souches virales différentes ainsi que des mécanismes de réponse immunitaires différents entre les patients américains et européens comme cela a déjà été publié peuvent expliquer ces discordances (44): les patients nord-américains ayant des taux de CD4+ systématiquement plus bas que les patients européens.

La réponse humorale après séroconversion a aussi été étudiée chez des patients infectés par des produits sanguins contaminés (45). Une analyse de survie a montré une progression significativement plus lente chez des patients ayant un titre élevé ($>1\ 600$, défini par densité optique) d'anticorps anti-p24 au moment de la séroconversion comparé à des patients ayant un titre faible ($<1\ 600$). Au contraire, un titre élevé ($>25\ 600$) d'anticorps anti-gp120 était associé à une détérioration clinique plus rapide que lorsque le titre d'anticorps anti-gp 120 était faible ($<25\ 600$). Cette étude confirme la valeur pronostique de l'anticorps p24 trouvée par Keet et coll. (42). Cependant, l'analyse est univariée et aucun ajustement n'a été effectué, notamment pour la présence de l'ag p24 au moment de la primo-infection et pour les différents traitements.

Enfin, une étude effectuée chez 877 patients de l'armée américaine ayant séroconverti, a confirmé une association entre une forte réponse anticorps anti-p24, anti-p53, et anti-p55 au moment de la séroconversion, estimée selon un score de réactivité au Western blot, et un taux élevé de CD4+ après la séroconversion (46). Une association négative avec le nombre de CD4+ a été observée pour la sécrétion d'anticorps de membrane (gp 41) et d'enveloppe (gp 120). L'association entre la réponse anticorps et le taux de CD4+ après la séroconversion a été analysée après ajustement pour l'âge des

patients mais pas pour la présence ou l'absence d'une séroconversion symptomatique. Les auteurs ont conclu que de tels résultats contribueraient utilement à l'élaboration d'un vaccin, mais cette association peut avoir été biaisée par l'absence d'ajustement sur la présence d'une séroconversion symptomatique.

Lifson et coll. (47) ont étudié prospectivement les caractéristiques immunologiques de 24 patients homosexuels ne progressant pas vers le SIDA avec une médiane de suivi de 9,1 ans. Ces patients ont été comparés à des patients VIH négatifs et à des patients ayant évolué vers le SIDA. Des taux élevés de β 2-microglobuline et de lymphocytes CD8+/mm³ au moment de la séroconversion ont été associés au pronostic favorable des patients qui n'ont pas progressé, traduisant une réponse immunologique intensive. On n'a analysé la valeur pronostique de ces dosages à l'inclusion que sur la survenue du SIDA : leur évolution dans le temps n'a pas été étudiée. Il aurait été intéressant de connaître la cinétique de ces marqueurs afin de savoir si, par exemple, un taux élevé persistant de lymphocytes CD8+ supresseurs était associé à un bon pronostic.

La quantification de la charge virale au moment de la primo-infection est devenue le meilleur reflet de la quantité de virus présente dans l'organisme. Ces techniques sophistiquées ne sont pas accessibles à tous les centres, notamment dans les pays en voie de développement. Peu d'études ont corrélé la virémie lors de l'infection aiguë et le pronostic. Deux études majeures viennent de mettre en évidence que la réplication virale était importante au cours de la primo-infection, même en l'absence de virémie plasmatique déterminée par culture (48,49). Cette réplication virale, lorsqu'elle persiste à bas niveau, serait un facteur déterminant chez les patients ayant séroconverti et ne progressant pas vers la maladie. Parallèlement, un taux plasmatique élevé d'ARN viral est associé à une progression rapide vers le SIDA (50). Dans cette étude Mellors et coll. (50) ont montré que le taux de RNA viral dans le sang était fortement associé à une progression vers le SIDA ainsi qu'à une diminution des lymphocytes CD4+. A l'aide d'une régression logistique, le risque (ratio de cote) de progresser vers le SIDA était 10,8

fois plus élevé pour les patients ayant plus de 10 000 copies de RNA/ml de sérum comparés aux patients ayant moins de 10 000 copies/ml.

2.4.6 Les souches virales

Les recherches en sciences fondamentales ont permis d'identifier des souches virales de phénotypes et génotypes différents, associées à un pronostic distinct.

Un phénotype particulier de VIH, isolé par Boucher et coll. (51), a la propriété d'induire la formation de syncytia (SIS) *in vitro* lors de sa culture avec des cellules mononuclées du sang. Ce phénotype viral est lié à une progression plus rapide de la maladie qu'un phénotype non inducteur de syncytia (NSI). Roos et coll. (31) ont étudié prospectivement les paramètres virologiques et immunologiques de 19 patients hollandais ayant séroconverti (31). Trois patients sur 19 ont été infectés par des souches virales induisant des syncytia (SIS). Dans ces 3 cas la baisse des lymphocytes CD4+ a été la plus rapide et deux patients ont présenté un SIDA à 6 mois et 19 mois respectivement. Chez 15 patients sur 16 infectés par des souches n'induisant pas la formation de syncytia (NSI), le taux de lymphocytes CD4+ était normal à la fin du suivi (durée moyenne de 391 jours) et les patients sont restés asymptomatiques. Chez deux des patients infectés par des SIS, le même phénotype viral était retrouvé chez la personne-source, confirmant la possibilité de transmission de telles souches. D'autres études ont confirmé par la suite l'association de ce phénotype à une progression plus rapide de la maladie (52-54).

Le génotype viral a aussi une implication pronostique puisque des mutations apparaissent de manière spontanée mais aussi, et surtout, après la prescription de médicaments antirétroviraux. La mutation la plus fréquente associée à une résistance à la zidovudine se trouve au niveau du codon 215 de l'ARN viral. La transmission de telles souches est maintenant bien documentée (29,30) et il semblerait que la progression de la maladie soit alors plus rapide (10,55). Néanmoins ces données préliminaires doivent être confirmées.

2.4.7 Récepteurs membranaires des chémokines

Récemment, on a mis en évidence qu'un co-récepteur membranaire, associé au récepteur CD4, était indispensable pour que certaines souches de VIH puissent pénétrer dans la cellule. Ce récepteur a pour nom de code CC-CCR5. C'est un récepteur pour les chémokines. Ces substances sont des médiateurs ayant un effet suppresseur sur l'infection par le VIH (56, 57, 58). Le gène codant pour ce récepteur peut présenter une délétion et il semble que les patients hétérozygotes pour la délétion de ce gène semblaient avoir une survie plus longue (58). Au contraire, la progression de la maladie a été plus rapide chez les patients homozygotes pour le gène normal du CC-CCR5 (58). Ces découvertes sont récentes et ces premiers résultats devront être confirmés. Pour l'instant, l'existence d'une primo-infection sévère n'a pas été reliée à l'expression de ce gène.

2.4.8 Autres facteurs et marqueurs pronostics

Le tabac a été associé à une évolution plus rapide vers le SIDA, en particulier lorsque le diagnostic principal de SIDA a été une pneumocystose (59). Ce premier résultat est intéressant mais cette étude a des limites: l'analyse, qui n'a porté que sur des patients séropositifs sans date de séroconversion documentée, n'a pas été faite après ajustement pour le niveau des lymphocytes CD4+ à l'inclusion. L'association entre le tabac et la sévérité de la primo-infection n'a pas été étudiée jusqu'à ce jour.

Une étude canadienne a montré que le statut socio-économique élevé est associé à une évolution plus lente vers le SIDA quel que soit l'accès aux soins. Les auteurs suggèrent que des facteurs psychosociaux et nutritionnels pourraient avoir un rôle pronostique (60).

En ce qui concerne les maladies transmissibles sexuellement (MTS), elles n'ont été étudiées que pour refléter l'activité sexuelle et le risque d'infection. Aucune donnée n'est disponible sur l'impact des MTS acquises au moment de la primo-infection ou après

sur l'évolution de la maladie (61), ni sur leur analyse comme une approximation d'exposition répétée au VIH après l'infection.

L'hypothèse d'une prédisposition génétique, liée à un certain type d'antigène d'histocompatibilité HLA de classe I ou de classe II, qui induirait une diminution rapide des lymphocytes CD4+, est séduisante mais les résultats restent discordants, notamment pour les HLA DR2, DR3 et DR5 (62-65). Les phénotypes HLA A1, Cw7, B8, DR3 apparaissent significativement associés à une diminution plus rapide des lymphocytes CD4+ (63) alors que le phénotype HLA-DR2 semble associé quant à lui à la présence de l'ag p24 dans le sang (62).

Les essais concernant l'utilisation de la zidovudine à des stades asymptomatiques ou peu symptomatiques donnent des résultats contradictoires (10,66-72) même si la tendance à traiter dès le stade de primo-infection est rationnelle. Le premier essai de traitement de la maladie aiguë a été publié (10). Le groupe de patients traités a présenté, 15 mois après l'inclusion, significativement moins d'infections opportunistes et une numération de lymphocytes CD4+ supérieure au groupe recevant du placebo; un deuxième essai est en cours (73).

2.5 Les facteurs prédisposants

Les causes d'une primo-infection symptomatique restent inconnues. L'identification de facteurs prédisposants ou d'une réceptivité particulière à l'infection par le VIH est une voie de recherche essentielle et peu d'éléments sont connus.

Schechter et coll. (40) ont montré que les patients ayant progressé vers le SIDA après une séroconversion documentée présentaient 4 mois avant leur séroconversion: un taux plus bas de lymphocytes CD4+, un ratio CD4+/CD8+ moins élevé, une baisse de l'hémoglobine, une augmentation des IgA, des IgG et des complexes immuns circulants, par rapport à 54 patients témoins ayant séroconverti mais n'ayant pas évolué vers le SIDA. Il aurait été intéressant d'étudier l'association entre ces variables biologiques et l'existence ou non d'une primo-infection symptomatique.

Galai et coll. (74) ont clairement mis en évidence que les patients ayant des lymphocytes CD4+ élevés avant la séroconversion progressaient moins rapidement vers la maladie que les patients dont le nombre de lymphocytes CD4+ était moins élevé avant l'infection. Si le taux de CD4+ avant et après la séroconversion est associé au pronostic, il n'y a pas eu d'analyse de ces taux par rapport à la présentation et la sévérité de la maladie aiguë. Il aurait été intéressant de regarder si le nombre absolu des lymphocytes CD4+ avant la séroconversion avait un impact sur la présence, la durée et la sévérité d'une séroconversion symptomatique.

Le stade de la maladie de la personne source semble aussi jouer un rôle. Dans une étude effectuée chez des patients infectés par transfusion, ceux-ci ont présenté plus souvent une primo-infection symptomatique lorsque le donneur présentait un SIDA en deçà de 29 mois (75). De même, les receveurs ont évolué vers un stade symptomatique plus rapidement lorsque le donneur a progressé rapidement vers le SIDA (75). Ces résultats initiaux furent confirmés récemment dans une étude où la période de séroconversion des donneurs a pu être datée avec précision (76). Ces observations concordent avec les études de dosage de virus circulant, confirmant la présence d'une plus grande quantité de virus dans le sang à des stades avancés de la maladie (23). Ainsi on pourrait penser que les personnes infectées par des produits sanguins contaminés pourraient avoir présenté une séroconversion plus ou moins symptomatique selon le stade de la maladie du donneur. Ceci n'a pas été encore investigué.

Les infections concomitantes peuvent aussi être impliquées dans la présentation de la primo-infection et la progression de la maladie. Le cytomégalovirus et le virus Epstein Barr, très fréquents dans la population générale, induisent eux-mêmes une immunosuppression; ainsi une potentialisation des effets pathogènes de chaque virus est possible (77). A ce jour aucune étude à grande échelle n'a fait la preuve d'une primo-infection plus sévère et d'une évolution de la maladie plus rapide chez ce type de patients. De même la co-infection simultanée avec les virus de l'hépatite B, C, Herpes simplex ainsi que le tréponème de la syphilis n'a pas été associée à une primo-infection

symptomatique. Logiquement, la présence d'ulcérations génitales dues à l'herpès ou au tréponème pourrait faciliter une primo-infection plus sévère en facilitant la pénétration du VIH dans l'organisme et éventuellement en augmentant la taille de l'inoculum (36,37).

2.6 Limites des études recensées

Les études qui examinent en détail la primo-infection par le VIH-1 sont peu nombreuses car le recrutement au stade de séroconversion est difficile. Le diagnostic de primo-infection symptomatique n'est pas toujours évoqué par le médecin traitant et cela encore moins souvent si la forme clinique est atypique. Les études qui associent la primo-infection à VIH et le pronostic souffrent majoritairement des lacunes suivantes: une description trop sommaire des symptômes (40), un suivi trop court (13) ou un suivi relativement long mais un effectif réduit (38).

Le mode de transmission et le sexe n'ont pas encore été associés à une évolution particulière de la maladie faite, semble-t-il, d'analyse détaillée. La plupart des cohortes sont constituées d'hommes homosexuels (78) (Multicenter AIDS Cohort Study, San Francisco General Hospital study, San Francisco Men's Health Study, Lymphadenopathy-AIDS Study de Vancouver, The Amsterdam cohort study on HIV and AIDS in homosexual men, Sydney AIDS Prospective Study). L'intérêt de la cohorte européenne que nous allons étudier réside dans la présence de patients des deux sexes et appartenant à des groupes à risque différents. Les 2 cohortes incidentes que nous allons étudier la *Sydney AIDS Prospective Study* et l'*étude Suisse de cohorte*, ont l'avantage de permettre l'étude de la maladie liée au VIH dès l'infection.

3. Étapes de l'étude

Les étapes de cette thèse par articles correspondent aux différents articles soumis selon un cheminement logique.

3.1 Première étape: recension des écrits sur la primo-infection à VIH ciblée sur les manifestations cliniques et le pronostic.

Nous allons synthétiser et rapporter les données publiées concernant les manifestations cliniques de la primo-infection à l'aide d'une revue de la littérature basée sur MEDLINE.

Une recension des écrits dans un but de publication, bien qu'elle ne rapporte pas de résultats originaux, est justifiée dans le cas de la primo-infection à VIH-1 pour plusieurs raisons. La première est que le diagnostic de primo-infection à VIH-1 reste un diagnostic différentiel relativement nouveau et trop rarement évoqué devant un patient qui en présente les symptômes. Les études portant sur les cas incidents de séroconversion sont moins nombreuses que celles portant sur les cas prévalents infectés par le VIH-1. Ainsi les patients sont vus alors qu'ils sont déjà séropositifs pour le VIH-1 depuis parfois plusieurs années. La phase d'infection aiguë est alors complètement laissée sous silence et le transfert de l'information à la communauté médicale est limité. Une revue et une synthèse des connaissances apparaissaient intéressantes dans un but pédagogique. Au demeurant, compte tenu du caractère transmissible de l'infection et principalement au moment de la primo-infection, l'impact en santé publique de ce diagnostic est considérable.

3.2 Deuxième étape: épidémiologie descriptive (1ère partie - analyse univariée).

La deuxième étape sera de décrire le plus complètement possible les symptômes et les signes rapportés chez des patients ayant présenté une primo-infection à VIH-1. Le but sera d'étudier la fréquence et la durée des symptômes et des signes rapportés au cours de la primo-infection par les médecins traitants dans une grande série de patients. Si les symptômes liés à la séroconversion sont maintenant mieux connus des infectiologues et des dermatologues, de nombreux généralistes et internistes les ignorent encore, alors que l'incidence des séroconversions est préoccupante (1). L'intérêt d'une description détaillée des patients en phase de séroconversion a été confirmé par Jacquez

et coll. (79), qui a montré que l'infectivité des personnes en période de séroconversion est considérable et joue un rôle majeur dans l'extension de l'épidémie. Il est indispensable que chaque médecin soit sensibilisé au diagnostic de ce syndrome à la fois pour la personne atteinte et pour ses partenaires.

Nous comparerons aussi la durée de la primo-infection entre les hommes et les femmes, selon l'âge des patients et entre patients ayant des modes d'infection présumés différents.

Le génotypage de la souche de VIH transmise permettra d'étudier l'impact d'une infection avec une souche résistante à la zidovudine sur la durée des symptômes au cours de l'infection aiguë. Le génotypage des souches transmises est effectué dans les deux laboratoires (Genève et Sydney), ce qui permettra une étude combinée (voir section 5.1).

Au total, le but de cette étude descriptive sera double: il s'agira d'analyser des données originales sur le plus grand effectif de patients jamais étudié puis de comparer les résultats aux études antérieures.

3.3 Troisième étape: épidémiologie descriptive (2ème partie - analyse multivariée)

La troisième étape sera de proposer une classification des symptômes et des signes rapportés dans l'étude précédente. Cette classification se fera au moyen de techniques multivariées. Ainsi certaines hypothèses pourraient être avancées selon les groupements des symptômes et des signes. D'autre part, la méthode d'analyse utilisée pour cette classification revêt aussi un intérêt méthodologique puisque de telles approches sont peu utilisées en médecine clinique.

3.4 Quatrième étape: analyse du pronostic

La quatrième étape sera d'étudier l'association entre la sévérité de la primo-infection et la progression de la maladie et la survie. Cette analyse sera conduite dans une population importante de patients des deux sexes et à comportements à risque différents. L'identification de groupes de patients ayant un pronostic défavorable à court

terme justifiera alors une surveillance médicale plus étroite et une décision d'offrir un traitement plus précoce compte-tenu des résultats encourageants obtenus dans un essai contrôlé du traitement de la primo-infection par la zidovudine (ou AZT) (10). Les phénomènes pathogéniques potentiellement impliqués dans les manifestations cliniques associées au pronostic pourront être discutés d'après les différentes études publiées sur la pathogénèse de l'infection aiguë à VIH.

4. Méthode

4.1 Population cible

Critères d'inclusion

Il s'agit de personnes dont l'infection aiguë par le VIH est documentée biologiquement par au moins un des trois éléments suivants:

1. la présence de l'ag p24
2. l'absence ou un faible niveau d'anticorps anti-VIH au test de détection (ELISA) et la présence de 2 bandes au Western blot, dont l'une correspondant au gène *env* (gp 160, gp 120 ou gp 41).
3. un test de détection des anticorps anti-VIH négatif suivi d'un test de détection des anticorps-VIH positif dans un intervalle d'une année ou moins.

L'existence d'un test sérologique précédent négatif ne constituera pas un critère d'inclusion absolu, compte tenu de l'ancienneté des premiers cas (1985). Néanmoins si cette information est présente elle sera extraite des dossiers médicaux.

Critères d'exclusion

Toute personne n'ayant pas séroconverti pour le VIH ou toute personne dont l'intervalle de temps entre le dernier test de détection des anticorps anti-VIH négatif et le

premier test de détection des anticorps anti-VIH positif sera supérieur à une année seront exclues de l'étude.

Origine des patients:

Les patients proviendront de deux centres: (1) de la Division des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Cantonal Universitaire de Genève; (2) du *National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research* de Sydney.

Les patients du groupe genevois:

Les patients suisses sont inclus dans une étude prospective, la cohorte suisse des patients séropositifs pour le VIH, dont la description a été publiée précédemment (80,81). Il s'agit de patients dont le statut VIH a été déterminé par le médecin traitant ou par un médecin hospitalier. Après la confirmation de la séropositivité, on a proposé aux patients d'être inclus dans cette étude de cohorte qui nécessite un suivi clinique et biologique régulier au moins semestriel. Le comité d'éthique de l'office fédéral suisse de la santé publique a donné son accord pour cette étude en 1987.

Les patients non suisses sont des patients européens inclus dans un essai contrôlé comparant la prescription de zidovudine à un placebo pendant la primo-infection à VIH (10). Cet essai a été approuvé par les différents comités d'éthiques européens concernés. Le nombre total de patients européens est de 89.

Les patients australiens:

Il s'agit d'une étude prospective (82) portant sur des hommes homosexuels séropositifs et séronégatifs pour le VIH suivis régulièrement tous les 6 mois par leur médecin traitant depuis 1984 jusqu'à ce jour. Le nombre de patients australiens est de 181.

4.2 Instrument de mesure

Les cohortes de patients précitées ne constituent que le bassin des patients. Un questionnaire spécifique concernant les variables de l'étude a été élaboré en étroite collaboration avec les groupes australiens et suisses pour répondre aux différents objectifs de cette étude. Le but était de produire un cahier de recueil de données standardisées contenant les données collectées prospectivement dans chaque centre. Les données proviennent de trois sources: du questionnaire standardisé utilisé pour les cohortes respectives de chaque ville, du dossier médical du médecin traitant et du dossier d'hospitalisation. Pour les patients inclus dans l'essai clinique, le cahier de protocole a aussi été consulté. Ces données ont été validées prospectivement au cours de leur récolte (voir section suivante).

Le questionnaire est en annexe. Il a été rempli par le chercheur principal après révision des questionnaires existants, des banques de données informatisées et des dossiers médicaux (dossiers d'hospitalisations et dossiers privés).

4.3 Qualités métrologiques des données

4.3.1 Les sujets australiens

Les sujets australiens sont des hommes homosexuels ou bisexuels. La définition du comportement homosexuel a été la suivante: se considérer soi-même homosexuel ou avoir eu des rapports sexuels avec un autre homme durant les 5 dernières années. Les patients bisexuels étaient des patients répondant à la définition du comportement homosexuel en y ajoutant des relations sexuelles occasionnelles avec des femmes. Les patients étudiés proviennent de deux groupes distincts.

Le premier groupe contient des sujets recrutés dans la *Sydney AIDS Prospective Study* (5,41) qui ont séroconverti pour le VIH-1 dans un intervalle d'au plus une année. La *Sydney AIDS Prospective Study* est une étude de cohorte prospective d'hommes homosexuels et bisexuels qui a débuté en 1985 afin de déterminer les facteurs associés au développement du SIDA. Les patients proviennent de 4 cliniques de médecine

générale spécialisées dans les maladies transmises sexuellement (MTS) et de 2 départements hospitaliers (clinique de MTS de l'hôpital de Sydney, et clinique de soins ambulatoires du département d'immunologie de l'hôpital St.Vincent). Les patients provenaient principalement du quartier de Darlinghurst où réside un grand nombre d'hommes homosexuels ou bisexuels. Les sujets ont été recrutés dans cette étude prospectivement à un moment où la couverture médiatique des comportements à risque liés au SIDA était importante en Australie (41,82). Aussi, il est possible que seules les personnes qui se considéraient elles-même à haut risque de présenter cette maladie se soient portées volontaires pour cette étude. Un biais de sélection est donc probable et les conclusions des analyses ne pourront être généralisées qu'à cette population. Les données que nous allons utiliser dans cette thèse ont été collectées prospectivement et provenaient de deux sources:

1) d'un questionnaire auto-administré ciblé sur des caractéristiques démographiques, sur l'usage de drogues, les événements médicaux récents, l'existence d'une MTS et les symptômes physiques. En cas de doutes sur la signification des questions, les patients pouvaient être éclairés par leur médecin traitant.

2) d'un questionnaire rempli par le médecin après l'examen médical avec des questions ciblées sur la possibilité de primo-infection à VIH-1 symptomatique. Une confirmation des cas de primo-infection à VIH-1 rapportés dans le questionnaire et les données du dossier médical du patient a été effectuée prospectivement au cours de l'étude par B. Tindall (41).

Le deuxième groupe est constitué de patients qui se sont présentés dans les 3 cliniques déjà citées avec une primo-infection à VIH-1 documentée. L'inclusion de ces patients a été confirmée après revue de chaque dossier médical par B. Tindall (41). Puis le suivi s'est effectué sur le même modèle que la *AIDS prospective cohort study*.

De plus, des patients australiens ont été inclus dans l'essai clinique de traitement de la primo-infection (10). Les données qui ont été rapportées dans le cahier de

protocole de l'essai et dans les questionnaires standardisés seront vérifiées avant utilisation.

Afin de confirmer la validité des informations, un examen du dossier médical (hospitalier et ambulatoire) de chaque patient sera effectué. Ces informations seront confirmées par l'examen des questionnaires standardisés. Une étude de validité et de fidélité sur le comportement sexuel a été conduite dans le même centre de recherche et a confirmé la bonne fidélité d'un instrument qui a été par la suite utilisé en parti dans la *AIDS prospective cohort study* (83). Concernant l'information ne se rapportant pas au comportement sexuel, la validité des données a été confirmée au cours des différentes études effectuées dans cette cohorte de patients (5,7,10,17,28,41,44,76).

4.3.2 Les sujets suisses

Les données suisses ont été collectées prospectivement dans le cadre de l'étude suisse de cohorte (81). Cette étude multicentrique a débuté en 1985. Son but était de recruter sur une base volontaire les patients de plus de 16 ans infectés par le VIH et suivis dans différents hôpitaux universitaires (Bâle, Berne, Genève, Lausanne, Zurich) et non-universitaire (St-Gall et Lugano). Des données démographiques, comportementales médicales et biologiques étaient collectées à l'inclusion des patients puis tous les 6 mois. Seuls les patients ayant une séroconversion à VIH-1 documentée ont été inclus dans les analyses de cette thèse. Genève a été le premier centre suisse à développer un intérêt pour la primo-infection à VIH-1. Une première série de patients a été examinée et publiée en 1993 (12). Un questionnaire spécifique pour cette étude a été ajouté au questionnaire de l'étude suisse de cohorte afin de documenter la primo-infection à VIH avec une bonne validité.

Afin de valider toutes les données déjà rapportées dans les différents questionnaires spécifiques à chaque étude, une révision des dossiers a été effectuée pour tous les patients.

4.4 Analyse des données

4.4.1. Analyse descriptive univariée

On effectuera une description détaillée du syndrome de primo-infection et une étude de la fréquence et de la durée de chaque symptôme. Les résultats seront rapportés sous forme de tableaux de fréquences. Une comparaison de la durée de la primo-infection à VIH sera effectuée selon le sexe, le comportement à risque et la souche virale au moyen d'un test t ou d'un test non-paramétrique.

4.4.2. Analyse descriptive multivariée

L'analyse factorielle sera utilisée afin de regrouper les symptômes et signes (84,85). L'analyse factorielle est une technique statistique qui permet de résumer l'information contenue dans différentes variables sous forme de groupes, ou facteurs, constitués par la combinaison linéaire de ces variables. L'intérêt d'une telle approche est de pouvoir générer des hypothèses à l'aide des regroupements de variables observés. Une discussion argumentée sur le choix de cette technique est développée dans le chapitre 6.

Les regroupements de signes et de symptômes pourront s'expliquer par la manière dont le médecin conduit son examen clinique mais aussi par le partage de certains mécanismes pathogéniques communs. L'augmentation, par exemple, de certains médiateurs de l'inflammation comme le TNF (Tumor necrosis factor) peut produire de multiples symptômes. Dans le cas de l'infection à VIH, à la fois le virus et la réponse immune et inflammatoire peuvent produire des symptômes. Une comparaison de nos résultats avec des données issues d'investigations biologiques permettront peut-être d'explorer certains aspects de la pathogénie aiguë du VIH. Ce type d'analyse est utilisé fréquemment en psychologie et relativement peu en médecine. Une approche voisine et plus fréquente en épidémiologie est l'utilisation des méthodes de classification automatique (cluster analysis). Ces méthodes semblent moins intéressantes que

l'analyse factorielle car celle-ci permet d'obtenir un score factoriel qui résume l'information contenue dans chaque facteur.

4.4.3 Analyse du pronostic

Une analyse de survie de type Kaplan-Meier (86) sera faite après stratification sur des variables d'intérêt (centre, âge, sexe, populations à risque, présentation de la maladie aiguë etc...).

Une analyse pronostique utilisant le modèle de Cox tentera d'identifier des variables associées à la survenue du SIDA et du décès (87). On identifiera des sous-groupes de patients présentant un ensemble de caractéristiques de mauvais pronostic, de bon pronostic et éventuellement de pronostic intermédiaire (à déterminer). La conception d'un score pronostique sera proposée.

4.4.4 Puissance des tests statistiques

Le nombre définitif de patients dont les données seront d'une qualité satisfaisante pour l'analyse ne peut être déterminé à priori. Aussi, les calculs de puissance statistique seront effectués à posteriori et développés dans la section qui traite de la discussion générale des résultats (Chapitre 6).

Références

1. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in human and animal retrovirus infections. J Infect Dis 1993; 168:1490-501.
2. Ku L, Sonenstein FL, Pleck JH. Young men's risk behaviors for HIV infection and sexually transmitted diseases, 1988 through 1991. Am J Public Health 1993; 83:1609-1615.
3. Kassler WJ, Zenilman JM, Erickson B, et al. Seroconversion in patients attending sexually transmitted disease clinics. AIDS 1994; 8:351-355.
4. Otten MW, Zaidi AA, Peterman TA, Rolfs RT, Witte JJ. High rate of HIV seroconversion among patients attending urban sexually transmitted disease clinics. AIDS 1994; 8:549-553.
5. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1988; 148:945-949.
6. Anonymous. Needlestick transmission of HTLV-III from a patient infected in Africa [editorial], Lancet 1984; 2:1376-7.
7. Cooper DA, Gold J, MacLean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection: definition of a clinical illness associated with seroconversion. Lancet 1985; 1:537-40.
8. Clement M, Hollander H. Natural history and management of the seropositive patient in The Medical Management of AIDS edited by Sande MA, Volberding PA. Philadelphia: W.B. Sanders, pp 87-96.
9. Pedersen C, Nielsen JO, Dickmeiss E, Jordal R. Early progression to AIDS following primary HIV infection. AIDS 1989; 3:45-47.

10. Kinloch-de Loes S, Hirschel BJ, Hoen B, et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1995; 333:408-413.
11. Tindall B, Imrie A, Donovan B, Penny R, Cooper DA. Primary HIV infection in The Medical Management of AIDS edited by Sande MA, Volberding PA. Philadelphia: W.B. Sanders, pp 67-86.
12. Kinloch-de Loës S, de Saussure P, Saurat JH, Stalder H, Hirschel B, Perrin LH. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. Clin Infect Dis 1993; 17:59-65.
13. Pedersen C, Lindhart BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. BMJ 1989; 299:154-157.
14. Calabresse LH, Proffitt MR, Levin KH, et al. Acute infection with the human immunodeficiency virus (HIV) associated with acute brachial neuritis and exanthematous rash. Ann Intern Med 1987; 107:849-851.
15. Gaines H, von Sydow M, Pehrson PO, Lundbergh P. Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandular-fever-like illness. BMJ 1988; 297:1363-8.
16. Boufassa F, Bachmeyer C, Carré N, et al. Influence of neurologic manifestations of primary human immunodeficiency virus infection on disease progression. J Infect Dis 1995; 171:1190-1195.
17. Tindall B, Hing M, Edwards P, et al. Severe manifestations of primary HIV infection. AIDS 1989; 3:747-749.
18. Lifson AR, Hilton JF, Westenhouse JL, et al. Time from HIV seroconversion to oral candidiasis or hairy leukoplakia among homosexual and bisexual men enrolled in three prospective cohorts. AIDS 1994; 8:73-79.

19. Stein DS, Korvick A, Vermund SH. CD4 lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. J Infect Dis 1992; 165:352-63.
20. Horsburgh CR Jr, Ou CY, Jason J, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before the detection of antibody. Lancet 1989; 2:637-639.
21. Clark SJ, Saag MS, Don Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. N Engl J Med 1991; 324:954-960.
22. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1991; 324:961-964.
23. Piatak M, Saag MS, Yang LC, et al. High level of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. Science 1993; 259:1749-1754.
24. Yerly S, Chamot E, Hirschel B, Perrin LH. Quantification of human immunodeficiency virus provirus and circulating virus: relationship with immunologic parameters. J Infect Dis 1992; 166:269-276.
25. Baumberger C, Kinloch-de-Loes S, Yerly S, Hirschel B, Perrin L. High levels of circulating RNA in patients with symptomatic primary HIV-infection. AIDS 1993; 7(S2):S59-S64.
26. Pantaleo G, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. Annu Rev Immunol 1995; 13:487-512.
27. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. Microbiological Reviews 1993; 57:183-289.
28. Biggar RJ and the international registry of seroconverters. AIDS incubation in 1891 HIV seroconverters from different exposure groups. AIDS 1990; 4:1059-66.

29. Erice A, Mayers DL, Strike DG, et al. Brief report: primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1993; 328:1163-65.
30. Colon CP, Klenerman P, Edwards A, Larder BA, Phillips RE. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 variants associated with zidovudine resistance. J Infect Dis 1994; 169:411-415.
31. Roos MTL, Lange JMA, Goede REY, et al. Viral phenotype and immune response in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. J Infect Dis 1992; 165:427-43
32. Wahlberg J, Fiore J, Angarano G, Uhlen M, Albert J. Apparent selection against transmission of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants. J Infect Dis 1994; 169:611-614.
33. Carre N, Deveau C, Belanger F, et al. Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. AIDS 1994; 8:797-802.
34. The Italian seroconversion study. Disease progression and early predictors of AIDS in HIV-seroconverted injecting drug users. AIDS 1992; 6:421-26.
35. Rosenberg PS, Goedert JJ, Biggar RJ, et al. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. AIDS 1994; 8:803-810.
36. Tindall B, Cooper D.A. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. AIDS 1991; 5:1-14.
37. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41(RR-17):1-19.
38. Lindback S, Brostrom C, Karlsson A, Gaines H. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate the progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200x10⁶/l, AIDS, and death from AIDS? BMJ 1994; 309:1535-37.

39. Keet IPM, Krijnen P, Koot M, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. AIDS 1993; 7:51-57.
40. Schechter MT, Craib KJP, Le TN, et al. Suceptibility to AIDS progression appears early in HIV infection. AIDS 1990; 4:185-190.
41. Tindall B. Thèse de PhD. University of New South Wales, Sydney 1992.
42. Keet IPM, Frijnen P, Koot M, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. AIDS 1993; 7:51-57.
43. Farzadegan H, Chmiel JS, Odaka N, et al. Association of antibody to human immunodeficiency virus type 1 core protein (p24), CD4 lymphocyte number, and AIDS-free time. J Infect Dis 1992; 166:1217-1222.
44. Veugelers PJ, Schechter MT, Tindall B, et al. Differences in time from HIV seroconversion to CD4 lymphocyte end-points and AIDS in cohort of homosexual men. AIDS 1993; 7:1325-1329.
45. Popov-Cheingsong R, Panagiotidi C, Bowcock, et al. Relation between humoral response to HIV gag and env proteins at seroconversion and clinical outcome of HIV infection. BMJ 1991; 302:23-26.
46. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, et al. Specific western blot bands are associated with initial CD4+ lymphocyte counts in human immunodeficiency virus seroconverters. Ann Epidemiol 1994; 4:27-31.
47. Lifson AR, Buchbinder SP, Sheppard, et al. Long-term human Immunodeficiency virus infection in asymptomatic homosexual and bisexual men with normal CD4+ lymphocyte counts: immunologic and virologic characteristics. J Infect Dis 1991; 163:959-965.
48. Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrin J, Ho DD. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1995; 332:201-208.

49. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1995; 332:209-216.
50. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantification of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. Ann Intern Med 1995; 122:573-579.
51. Boucher C, Lange J, Miedema F, et al. HIV-1 phenotype rather than high level AZT resistance is associated with rapid clinical progression of asymptomatic treated patients. Presented at the Seventh International Conference on AIDS; July 19-24, 1992; Amsterdam, the Netherlands. Poster abstract PoB 3570
52. Kuiken CL, Korber BTM. Epidemiological significance of intra- and inter-person variation of HIV-1. AIDS 1994; 8:S73-S83.
53. Kuritzkes DR, Bakhtiari M. Rapid CD4+ cell decline after sexual transmission of a Zidovudine-resistant syncytium-inducing isolate of HIV-1. AIDS 1994; 8: 1017-1018.
54. Fiore JR, Bjorndal A, Peipke KA, et al. The biological phenotype of HIV-1 is usually retained during and after sexual transmission. Virology 1994; 204: 297-303.
55. Richman DD. Resistance, drug failure, and disease progression. AIDS Res Hum Retroviruses 1994; 10:901-905.
56. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature 1996, 381:661-666.
57. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR5. Nature 1996; 381:667-673.
58. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Science 1996; 273:1856-1862.

59. Nieman RB, Fleming J, Coker RJ, Harris JRW, Mitchell DM. The effect of cigarette smoking on the development of AIDS in HIV-1 seropositive individuals. AIDS 1993; 7:705-710.
60. Schechter MT, Hogg RS, Aylward B, et al. Higher socioeconomic status is associated with slower progression of HIV infection independent of access to health care. J Clin Epidemiol 1994; 1:59-67.
61. Laga M, Diallo MO, Buve A. Inter-relationship of sexually transmitted diseases and HIV: where are we now? AIDS 1994; 8:S119-S124.
62. Fabio G, Marchini M, Scorza Smeraldi R, et al. Possible association of HLA-DR2 phenotype and detectable human immunodeficiency virus (HIV) p24 antigen in HIV positive patients. J Infect Dis 1993; 167:499-500.
63. Kaslow RA, Duquesnoy R, VanRaden M, et al. A1, Cw7, B8, DR3 HLA antigen combination associated with rapid decline of T-helper lymphocytes in HIV-1 infection. Lancet 1990; 335: 927-930.
64. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. Ann Intern Med 1990; 112:3-10.
65. Kaslow R, Apple R, Friedman H, et al. Association of HLA-DR2/DRB1*1501 and DRB1*1401-containing haplotypes with rapid progression of HIV infection. Presented at the Seventh International Conference on AIDS; July 19-24, 1992; Amsterdam, the Netherlands. Poster abstract MoC 87.
66. Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al. A comparison of immediate with deferred zidovudine therapy for asymptomatic HIV-infected adults with CD4 cell counts of 500 or more per cubic millimeter. N Engl J Med 1995; 333:401-407.
67. Cooper DA. Early antiretroviral therapy. AIDS 1994; 8:S9-S14.

68. Cooper DA, Gatell MJ, Kroon S, et al. Zidovudine in persons with asymptomatic infection and CD4 cell counts greater than 400 per cubic millimeter. N Engl J Med 1993; 329:297-303.
69. Aboulker JP, Swart AM. Preliminary analysis of the Concorde trial. Lancet 1993; 341:889-890
70. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1990, 322:941-949.
71. Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. Ann Intern Med 1990; 112:727-37.
72. Niu MT, Jermano JA, Reichelderfer P, Schnittman S. Summary of the National Institutes of Health Workshop on primary human immunodeficiency virus type 1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses 1993; 9:913-924.
73. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Treatment trials for primary human immunodeficiency virus type 1 infection. J Infect Dis 1993; 168:1601-2.
74. Galai N, Munoz A, Chen K, et al. Tacking of markers and onset of disease among HIV-1 seroconverters. Stat Med 1993; 12:2133-2145.
75. Ward JW, Bush TJ, Perkins HA, et al. The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficient virus. N Engl J Med 1989; 321:947-52.
76. Ashton LJ, Learmont J, Wylie B, Stewart G, Kaldor JM. HIV infection in recipients of blood products from donors with known duration of infection. Lancet 1994; 344:718-20.

77. Locksley RM, Wilson CB. Cell mediated immunity and its role in host defense. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1995:102-149.
78. Kaslow RA, Ostrow DG, Detels R, et al. The multicenter AIDS cohort study: rationale, organization, and selected characteristics of the participants. Am J Epidemiol 1987; 126:310-318.
79. Jacquez JA, Koopman JS, Simon CP, Longini IM. Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. J Acquir Immune Defic Syndr 1994; 7:1169-1184.
80. Ledergerber B, von Overbeck J, Egger M, Lüthy R. The Swiss HIV cohort study: rationale, organization and selected baseline characteristics. Sozial und Präventivmedizin 1994;139: 387-394.
81. Engel RR, Samuel MC, Rieder HL, Billo N, Somaini B. Completeness of AIDS reporting in Switzerland: a study based on deaths between December 1987 and June 1990. AIDS 1992; 6: 1385-1389.
82. Tindall B, Swanson C, Cooper DA. Development of AIDS in a cohort of HIV seropositive homosexual men in Australia. Med J Aust 1990; 153:260-265.
83. McLaws ML, Oldenburg B, Ross MW, Cooper DA. Sexual behaviour in AIDS-related research: reliability and validity of recall and diary measures. J Sex Research 1990;27:2654-281.
84. Pedhazur EJ, Pedhazur SL. Exploratory Factor Analysis. In Measurement, Design and Analysis. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum and Associates; 1991:590-630.

85. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Stat Med 1996;15:361-387.
86. Lee ET: Nonparametric methods for comparing survival distributions. In *Statistical methods for survival data analysis*. Edited by Lee ET. New-York: John Wiley & Sons; 1992:104-130.
87. Lee ET: Identification of prognostic factors related to survival time. In *Statistical methods for survival data analysis*. Edited by Lee ET. New-York: John Wiley & Sons; 1992:104-130.

Chapitre 2

Recognizing primary HIV-1 infection

Philippe Vanhems¹, MD, Emil Toma², MD, DSc

¹Research Centre and ²Department of Microbiology, Hôtel-Dieu de Montréal,

University of Montreal, Montreal, Canada

(sous presse Infections in Medicine)

Supported in part by a grant from "Fonds de Recherche en Santé du Québec, Réseau SIDA/Maladies Infectieuses, Etude Primo-infection à VIH".

Address for correspondence and request for reprints: Dr. Philippe Vanhems, Research Centre, Building Cooper, Hôtel-Dieu de Montréal, 3840 St-Urbain, Montreal, H2W 1T8, Canada.

Abstract

Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) is symptomatic in approximately two thirds of patients. The clinical spectrum of this acute stage is wide from few limited symptoms to severe presentations. The diagnosis is crucial to reduce the risk of transmission and to propose early treatments. The HIV disease progression has been associated with the acute HIV infection. Therefore an identification of factors present at the time of acute HIV infection involved in a faster progression toward AIDS could help physicians for improving the follow-up of their patients. Early combined antiretroviral treatments and drugs interfering with early pathogenetic mechanisms could improve the prognosis and the quality of life of patients.

Key words: Human immunodeficiency virus (HIV), Primary HIV-1 infection, diagnosis, prognosis, treatments.

Recognizing primary HIV infection is crucial for at least 3 main reasons: to counsel the infected person how to prevent HIV transmission, to propose early therapeutic intervention, and to estimate the risk of disease progression since the severity of primary HIV-1 infection has been reported to be a prognostic marker.

The majority of HIV-infected persons are only diagnosed many years after infection has occurred. Nevertheless, it is possible to diagnose patients with acute HIV-1 disease because 50 to 80 % of them present symptoms at this time (1). Epidemiological studies have shown that the young are at risk of HIV infection (2), especially individuals who come to clinics with sexually transmitted diseases (3-5). The symptoms are often limited but should alert general practitioners and/or specialists to the risk of acute HIV-1 infection since the highest proportion of patients are diagnosed in ambulatory medical practice (5).

The public health impact of persons with primary HIV infection in the community is very important because they are very contagious and play a key role in HIV transmission (6).

The following article presents the clinical features of primary HIV infection as well as the differential diagnoses, biological tests helpful for diagnosis and the prognostic impact of primary HIV-1 infection in adults. The effect of antiretroviral interventions is also discussed. The fundamental aspects of primary HIV infection are not described in this article which mostly emphasizes the clinical manifestations for diagnosis and prognosis.

Clinical features

After HIV infection, the majority of patients present symptoms and signs within 2 to 4 weeks (1). The virus has been isolated in many body fluids as well as in the lymphatic system or specific organs (7,8). Consequently, a wide range of clinical manifestations

can be observed and they are related to different early pathogenetic mechanisms implicating HIV itself (9,10) or the host's immunological response (7,8,11,12).

1. General (constitutional) features

As with other acute infectious diseases, fever is the most frequently reported symptom. Its prevalence ranges from 76% (13) to 100% (14,15). Asthenia is often associated with fever, and arthralgias and myalgias complete the picture of acute viral disease. Rare cases of rhabdomyolysis had been observed (16). Weight loss, which could be as severe as 5 to 10% of body weight, has been reported in 46% of patients (13).

2. Lymphoid system

During acute illness, 56% (17) to 79% (18) of patients present diffuse lymphadenopathies related to early HIV colonization and intense immunological reaction. The most frequent localizations are cervical, axillary, and inguinal. Nevertheless, when patients present repeated sexually transmitted diseases, inguinal lymph nodes enlargement could often exist before primary HIV infection.

3. Mucosal and cutaneous manifestations

Skin rash is reported in 23% (13) to 70% (14) of infected individuals. It is rarely associated with pruritus and occurs generally on the face and trunk but the arms and legs can be affected as well. This rash is erythematous and maculopapular, but pustular lesions or urticaria are rarely observed. Mucosal lesions are found as oral or genital ulcerations in 12% (17) to 29% (19) of subjects. Their presence in conjunction with a febrile skin rash should strongly suggest the diagnosis, especially when risky behaviour for HIV acquisition is involved. Pharyngitis is also often reported in association with sore throat and odynophagia. Oral candidiasis with or without esophageal candidiasis is rare and is related to severe initial and transient immunosuppression. Esophageal ulcers can also be observed but a definitive etiological diagnosis (i.e. candida infection, cytomegalovirus (CMV) or herpes simplex infection) is difficult to establish (20).

4. Digestive features

Digestive disorders are found in 23% (19) to 50% (21) of patients, consisting mostly of diarrhea which could be associated with abdominal pain and weight loss. Anorexia, nausea, and vomiting had been also reported. They could be severe and need endoscopic investigation. Digestive opportunistic infections are rare (22).

5. Neurological features

Headache is present in more than 50% of patients (21) and could be associated with retroorbital pain. Photophobia, neck stiffness, and consciousness disorders with memory alteration can occur as well. The prevalence of lymphocytic meningitis was 6% in a French study (23). Isolated cases of encephalitis, radiculopathy, and Guillain-Barré syndrome requiring hospitalization have been also reported (24).

6. Pulmonary features

Cough with expectoration could be associated with bacterial pneumonia. Chest X-rays can confirm the diagnosis or suggest interstitial pneumonia (25). It appears that bacterial pneumonia is more frequent in seroconverting active intravenous drug users (26).

Biological perturbations

The cardinal means of confirming a new infection are seroconversion with an antibody-negative test followed by an antibody-positive test. In the case of acute HIV infection, HIV antibodies are detected mostly after the first symptoms of acute disease have occurred. Therefore, this test, most often ELISA, does not provide early expected results. On the other hand, p24 antigen, which corresponds to a viral nuclear antigen (*gag* gene), can be detected earlier and strongly suggests a new infection (27). Major viral replication is observed at this time and the number of RNA copies in blood can be as high as 10^6 /ml (28-30). The detection of a high HIV viral load in blood by DNA assay

is helpful for diagnosis but remains expensive and is not available everywhere. In fact, its high cost reduces its use as a diagnostic test but it, as well as RNA assays, remain an interesting tool to estimate the prognosis (30,31).

Other blood biological perturbations are observed during primary HIV infection, such as lymphopenia for both CD4+ T and CD8+ T cells, thrombocytopenia and elevation of inflammatory parameters (1). Abnormalities on functional tests for T-cell lymphocytes have been also reported with hyporesponsiveness to mitogens and antigens (32). When lumbar puncture was performed, the virus was isolated from cerebrospinal fluid (CSF) in 50% of cases, mostly when CSF HIV RNA levels were elevated (21).

Differential diagnoses

The differential diagnoses which should be considered are the following:

- 1- Viral infections such as acute mononucleosis infection, acute hepatitis B infection, acute Cytomegalovirus infection, Herpes simplex infection, enteroviral meningitis, or viral diarrhea.
- 2- Bacterial infections such as syphilis, disseminated gonococcal infection, typhoid fever.
- 3- Other diagnoses to be considered are acute toxoplasmosis, allergic reactions, etc.

Primary HIV infection and disease prognosis

Acute HIV-1 illness received increased attention recently because this early stage has a high prognostic impact. Both clinical and biological features seem to be determinants of subsequent HIV disease progression.

Clinical features:

The presence of symptoms has been associated with faster progression to non-AIDS and AIDS opportunistic complications (15, 18, 33-35). For example, a Swedish study reported that 58% of symptomatic seroconverters but only 28% of asymptomatic seroconverters developed AIDS after an average follow-up of 7.2 years (35). In the same

study, survival was also associated with symptomatic seroconversion since 53% of symptomatic patients compared to 7% of asymptomatic patients died from AIDS (35). However, some results are discordant. In one study, self reporting of symptoms of acute HIV-1 illness was not associated with AIDS whereas signs or findings at medical examination were linked with the disease progression (18). The type of symptoms and signs could be important as well. Indeed, a French study focusing on neurological signs present during primary HIV infection suggested more rapid progression to AIDS in patients with such features (23). If the type of symptoms and signs is important, their duration has been also associated with accelerated progression. The three-year progression rate to Centers for Disease Control Group IV was 78% for patients with illness lasting more than 14 days and 10% for individuals with no or mild symptoms (15). In fact, until now, no study has proved that the duration of symptoms is an independent predictor of disease progression in spite of a high correlation between their presence and their duration.

In addition, the prognosis is associated with the severity of primary HIV infection. This severity is only the « visible tip of the iceberg ». It is the manifestation of various pathogenic mechanisms related to the virus, the host response and other unknown factors. Thus, the determination of specific pathogenetic mechanisms involved or not involved in the primary host response needs special attention; this will enable to propose drugs focused on specific acute pathogenetic mechanisms (such as immunoregulators) to complement antiretroviral treatments. Moreover, studies focusing on the relationship between an early stage of the disease and a later outcome such as AIDS or death, are difficult to confirm because seroconverters in the mid 1980s were less treated than those from the early 1990s until today. Therefore, the intensive use of antiretroviral drugs alone or combined (36) with prophylactic regimens against opportunistic infections (37) improved the prognosis and quality of life and played a role of strong confounder in the estimation of the prognostic impact of primary HIV infection.

In addition, other factors such as age (38), CMV infection (39) and certain human major histocompatibility complex genes (HLA) (40) have been associated with various rates of disease progression but their relationship with primary HIV infection remains unclear.

Biological markers of primary HIV infection helpful in estimating its prognosis:

How can the prognosis be estimated with biological parameters?

1. Assessment of viral quantity in the body

The presence of p24 antigen (ag) has been used early to confirm acute HIV-1 infection. This parameter as a prognostic marker is controversial because of its high variability (41,42). More recently, direct measurement of viral load has brought more relevant results. Mellors et al (30) showed that this measurement is related to the prognosis in seroconverters as in newly-detected HIV-1-positive patients (31). Variations are still high with this measurement performed around acute HIV infection with a decrease of 2 to 4 log within 2 weeks. Therefore, it was later proposed that such measurements at 6 months could discriminate between various rates of disease progression among seroconverters (31). This important finding raised new questions such as: at what frequency should this measurement be assessed? Does this measurement in blood correspond to the virus's presence in other less accessible sanctuaries such as the lymph nodes or brain? What is the prognosis for patients with high viral load with non-syncytium inducing (NSI) versus low viral load with syncytium-inducing (SI) strains (see below)? What is the impact of frequent assessments of viral load on the cost of medical care? When will this measurement be widely available?

2. Assessment of viral strains

Viral phenotype has been assessed according to viral ability to produce syncytia in vitro (SI) or non-SI viral strains (NSI) (43). The SI virus is a viral strain which can, in vitro, enhance syncytia formation in monocytes cultures. In case of infection with SI strains, disease progression is faster (44).

Viral genotype is assessed to identify the HIV subtype (45) and to give information on the mutations associated with resistance to antiretroviral drugs such as zidovudine (46-48). Only some case reports have been published (46-49). In fact, it seems that primary HIV infection with a zidovudine-resistant strain is not always associated with more severe acute disease (19); at 12 months, the CD4 level was not lower in patients infected with a resistant strain as compared to patients infected with zidovudine-sensitive strains (49). Nevertheless, we do not know the exact impact of zidovudine administration in

case of zidovudine-resistant strains which were not detected earlier in the AIDS epidemic. Zidovudine-resistance was not assessed everywhere, and a resistant strain has been suspected because of decreased CD4 counts or increasing p24 antigenemia in treated patients. It may be a late consequence of persistence of zidovudine administration when resistant strains were already present. Genotypic and phenotypic features cannot be assessed in all centers for each patient before initiating or modifying anti-HIV treatment. Nevertheless, we recommend a search for such strains during primary HIV infection in order to provide the best drug combination and explore HIV strain variability in more detail in the course of the disease.

Treatment of primary HIV infection:

After evidence accumulated that primary HIV infection is a strong predictor of progression, treatment at this stage appeared to be a logical approach to improve the prognosis. The ultimate objective of treatment during primary HIV infection is to eradicate the virus or at least to reduce its pathogenicity before irreversible immunological damages occur. Furthermore, in order to reduce the severity of acute clinical features, treatment could be reasonably initiated because: 1) the viral population is more homogeneous and the emergence of resistant strains is lower, 2) drugs are better tolerated, 3) reduction of the high rate of replication could decrease viral ability to disseminate, and 4) the risk of transmission could be diminished. In a case-control study performed by Tindall et al (50), 11 patients with acute HIV-1 infection receiving 1,000 mg of zidovudine daily during an average of 56 days were compared to 10 subjects with acute HIV infection who were not treated. There was no statistically significant difference between groups for the duration of primary HIV infection, or for CD4+ T and CD8+ T cells at 5 weeks. The authors concluded that zidovudine was a safe drug to administer and that some benefit could be observed after a longer follow-up. The case-control approach limited the value of these results but this study initiated soon after the definition of acute HIV-1 illness was the determinant first step which urged the medical community to propose a prospective controlled trial. Such a trial was conducted between 1991 and 1992 and patients with acute HIV-1 infection were randomly assigned to a treatment group (zidovudine 500 mg per day) or placebo (51). The duration of

treatment was 6 months. Disease progression was significantly lower in the treated group than in the placebo controls and the CD4 count was significantly higher in the former group at the end of the trial. This trial estimated the short term prognosis but later outcomes needed further investigation.

Recent reports from the 10th Conference on AIDS in Vancouver provided additional results on combined treatments. In 3 open studies, encouraging data were obtained when zidovudine was combined with didanosine [ddI] (52), with ddI plus lamivudine [3TC] (53), and with 3TC plus ritonavir, a protease inhibitor (54). In greater than 80% of patients, viremia became undetectable after treatment of 3 to 6 months. A Canadian study showed a mean decline of viral load of 3.76 log in 3 patients receiving zidovudine and ddI comparing to a decrease of 1.23 log in 3 patients receiving only one drug (55). Recently, Perrin et al. (56) reported that zidovudine plus L-697,661, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, reduced viremia to an undetectable level in 2 out of 4 patients and the CD4/CD8 ratio was normalized in 3 of them.

Some questions need to be further investigated. These are the best combination choice, the duration of the treatment, the efficacy of treatments on different HIV strains (SI or NSI, infection with resistant variants), the longterm therapeutic effect on clinical and biological progression, improvement of survival and quality of life , etc. The duration of treatment remains controversial and physicians could face a difficult dilemma. After the resolution of acute HIV-1 infection symptoms, it has been clearly reported that viral replication is still very high in the lymph nodes and blood (7), but patients may think that they are well and discontinue their medication with a risk of HIV-resistant variant emergence. Therefore, the decision to continue antiretroviral treatment must be a joint decision between patients and their physicians with the most exhaustive and clear explanation of the balance between the advantages and disadvantages of early treatment.

Conclusion

Primary HIV infection plays a key role in prognosis of the disease. The clinical features (or their absence) at this time are the translation of early complex pathogenetic mechanisms which need to be investigated extensively. Specific drugs which interfere

with such early immunological perturbations could improve the prognosis in conjunction with combined antiretroviral treatments.

References

1. Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host response and intervention strategies. *AIDS* 1991;5:1-14
2. Ku L, Sonenstein FL, Pleck JH. Young men's risk behaviors for HIV infection and sexually transmitted diseases, 1988 through 1991. *Am J Public Health* 1993;83:1609-1615.
3. Kassler WJ, Zenilman JM, Erickson B, et al. Seroconversion in patients attending sexually transmitted disease clinics. *AIDS* 1994;8:351-355.
4. Otten MW, Zaidi AA, Peterman TA, Rolfs RT, Witte JJ. High rate of HIV seroconversion among patients attending urban sexually transmitted disease clinics. *AIDS* 1994;8:549-553.
5. Catchpole MA, Mercey DE, Nicoll A, et al. Continuing transmission of sexually transmitted diseases among patients infected with HIV-1 attending genitourinary medicine clinics in England and Wales. *BMJ* 1996;312:539-542.
6. Jacquez JA, Koopman JS, Simon CP, Longini IM. Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:1169-1184.
7. Pantaleo G, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Immunol* 1995;13:487-512.
8. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiological Reviews* 1993;57:183-289.

9. Clark SJ, Saag MS, Don Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:954-960.
10. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:961-964.
11. Safrit JT, Koup RA. The immunology of primary HIV infection: which immune response controls HIV replication? *Curr Opin Immunol* 1995;7:456-461.
12. Zinkernagel RM. Are HIV-specific CTL responses salutary or pathogenic? *Curr Opin Immunol* 1995;7:462-470.
13. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1988; 148:945-949.
14. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in human and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993;168:1490-1501.
15. Pedersen C, Lindhart BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989;299:154-157.
16. Chariot P, Ruet E, Authier FJ, Levy Y, Gherardi R. Acute rhabdomyolysis in patients infected by human immunodeficiency virus. *Neurology* 1994;44:1692-1696.

17. Kinloch-de Loës S, de Saussure P, Saurat JH, Stalder H, Hirschel B, Perrin LH. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis* 1993;17:59-65.
18. Dorrucci M, Rezza G, Vlahov D, Pezzotti P, Sinicco A, Nicolosi A, et al. Clinical characteristics and prognostic value of acute retroviral syndrome among injecting drug users. *AIDS* 1995;9:597-604.
19. Vanhems P, Allard R, Cooper DA, et al. Acute HIV-1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive? *Clin Infect Dis* 1997 ;24:965-970.
20. Tindall B, Hing M, Edwards P, et al. Severe manifestations of primary HIV infection. *AIDS* 1989;3:747-749.
21. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;125:257-264.
22. Moss PJ, Read RC, Kudesia G, McKendrick MW. Prolonged Cryptosporidiosis during primary HIV infection. *J Infect* 1995;30:51-53.
23. Boufassa F, Bachmeyer C, Carré N, et al. Influence of neurologic manifestations of primary human immunodeficiency virus infection on disease progression. *J Infect Dis* 1995;171:1190-1195.
24. Calabresse LH, Proffitt MR, Levin KH, et al. Acute infection with the human immunodeficiency virus (HIV) associated with acute brachial neuroitis and exanthematous rash. *Ann Intern Med* 1987;107:849-851.

25. Tindall B, Imrie A, Donovan B, Penny R, Cooper DA. Primary HIV infection in *The Medical Management of AIDS* edited by Sande MA, Volberding PA. Philadelphia: W.B. Saunders, pp 67-86.
26. Mientjes GHC, van Ameijden EJC, Weigel HM, van den Hoek JAR, Coutinho RA. Clinical symptoms associated with seroconversion for HIV-1 among misusers of intravenous drugs: comparison with homosexual seroconverters and infected and non- infected intravenous drug misusers. *BMJ* 1993;306:371-373.
27. von Sydow M, Gaines H, Sönerborg A, Forsgren M, Pehrson PO, Strannegård Ö. Antigen detection in primary HIV infection. *BMJ* 1988;296:238-240.
28. Piatak M, Saag MS, Yang LC, et al. High level of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993;259:1749-1754.
29. Baumberger C, Kinloch-de-Loes S, Yerly S, Hirschel B, Perrin L. High levels of circulating RNA in patients with symptomatic primary HIV-infection. *AIDS* 1993; 7(S2):S59-S64.
30. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo Jr. CR, et al. Quantification of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995;122:573-579.
31. Mellors JW, Rinaldo Jr. CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996;272:1167-1170.

32. Pedersen C, Dickmeiss E, Gaub J, et al. T-cell subset alterations and lymphocyte responsiveness to mitogens and antigen during severe primary infection with HIV: a case series of seven consecutive HIV seroconverters. *AIDS* 1990;4:523-526.
33. Schechter MT, Craib KJP, Le TN, et al. Susceptibility to AIDS progression appears early in HIV infection. *AIDS* 1990;4:185-190.
34. Sinicco A, Fora R, Sciandra M, Lucchini A, Caramello P, Giannini P. Risk of developing AIDS after primary acute-HIV infection. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1993;6:575-581.
35. Lindback S, Brostrom C, Karlsson A, Gaines H. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate the progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200x10⁶/l, AIDS, and death from AIDS? *BMJ* 1994; 309:1535-1537.
36. Kilby JM, Saag MS. Treatment of HIV-1 infection. An overview of new strategies and novel agents. *Infect Med* 1996;13:903-911.
37. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et al. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: disease-specific recommendations. *Clin Infect Dis* 1995;21(suppl 1):S32-S43.
38. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, et al. Importance of age at infection with HIV-1 for survival and development of AIDS in UK haemophilia population. *Lancet* 1996;347:1573-1579.

39. Sabin CA, Phillips AN, Lee CA, et al. The effect of CMV infection on progression of human immunodeficiency virus disease in a cohort of haemophilic men followed for up to 13 years from seroconversion. *Epidemiol Infect* 1995;114:361-372.
40. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nature Medicine* 1996;2:405-411
41. Keet IPM, Frijnen P, Koot M, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 1993;7:51-57.
42. Farzadegan H, Chmiel JS, Odaka N, et al. Association of antibody to human immunodeficiency virus type 1 core protein (p24), CD4 lymphocyte number, and AIDS-free time. *J Infect Dis* 1992;166:1217-1222.
43. Nielsen C, Pedersen C, Lungren JD, Gerstoft J. Biological properties of HIV isolates in primary HIV infection: consequences for the subsequent course of infection. *AIDS* 1993;7:1035-1040.
44. Roos MTL, Lange JMA, Goede REY, et al. Viral phenotype and immune response in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1992;165:427-443
45. Hu DJ, Dondero TJ, Rayfield MA, et al. The emerging genetic diversity of HIV. *JAMA* 1996;275:210-216.
46. Erice A, Mayers DL, Strike DG, et al. Brief report: primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1993;328:1163-1165.

47. Colon CP, Klenerman P, Edwards A, Larder BA, Phillips RE. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 variants associated with zidovudine resistance. *J Infect Dis* 1994;169:411-415.
48. Wahlberg J, Fiore J, Angarano G, Uhlen M, Albert J. Apparent selection against transmission of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants. *J Infect Dis* 1994;169:611-614.
49. Imrie A, Carr A, Duncombe C, et al. Primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 does not adversely affect outcome at 1 year. *J Infect Dis* 1996;174:195-198.
50. Tindall B, Gaines H, Imrie A, et al. Zidovudine in the management of primary HIV-1 infection. *AIDS* 1991;5:477-484.
51. Kinloch-de Loes S, Hirschel BJ, Hoen B, et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;333:408-413.
52. Perrin L, Yerly S, Lazzarin A, et al. Reduced viremia and increased CD4/CD8 ratio in patients with primary HIV infection treated with AZT-ddI. XI International Conference on AIDS, Vancouver, July 1996 [abstract We B 532].
53. Lafeuillade A, Peelegrino P, Poggi C, et al. Triple drug combination in primary HIV-1 infection. XI International Conference on AIDS, Vancouver, July 1996 [abstract Mo B 1331].
54. Markowitz M, Cao Y, Hurley A, et al. Triple therapy with AZT, 3TC and ritonavir in 12 subjects newly infected with HIV-1. XI International Conference on AIDS, Vancouver, July 1996 [abstract Th B 933].

55. Azar R, Conway B, Rouleau D, et al. Combination antiretroviral therapy for the treatment of acute HIV infection. XI International Conference on AIDS, Vancouver, July 1996 [abstract We B 531].

56. Perrin L, Rakik A, Yerly S, et al. Combined therapy with zidovudine and L-667,661 in primary HIV infection. *AIDS* 1996;10:1233-1237

Chapitre 3

**Acute HIV-1 disease as a mononucleosis-like illness: is
the diagnosis too restrictive?**

Philippe Vanhems, Robert Allard, David A. Cooper, Luc Perrin, Jeanette Vizzard,
Bernard Hirschel, Sabine Kinloch-de Loës, Andrew Carr, Jean Lambert.

(Clinical Infectious Diseases 1997;24:965-970)

Philippe Vanhems: Research Centre, Hôtel-Dieu de Montréal, Building Cooper,
Montreal, Quebec, Canada.

Robert Allard, Jean Lambert: Département de Médecine Sociale et Préventive,
Université de Montréal, Quebec, Montréal.

David A. Cooper, Jeanette Vizzard: National Centre in HIV Epidemiology and Clinical
Research, Sydney, Australia.

Andrew Carr: Department of Immunology/HIV Medicine, St Vincent's Hospital,
Sydney, Australia.

Luc Perrin, Bernard Hirschel, Sabine Kinloch-de Loës: Division of Infectious Diseases,
Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland.

Informed consent was obtained from the patients.

Presented in part: XI International conference on AIDS, Vancouver July 7-12, 1996, Canada, abstract #Mo B 1330.

Financial support: the Swiss Foundation for Scientific Research (Grant #823B-033270), the University of New South Wales (Sydney, Australia) and the Canadian HIV Trials Network-Quebec Region.

The National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research is supported by the Australian National Council on AIDS through the Commonwealth AIDS Research Grants Committee.

No potential conflict of interest

Reprints or correspondence to: Dr Philippe Vanhems, Research Center, Building Cooper, Hôtel-Dieu de Montréal, 3840 St-Urbain, Montreal, Quebec, H2W 1T8, Canada.

Tel: (514) 843-2611 ext 4059, fax: (514) 843-2748,

e-mail: vanhemsp@ere.umontreal.ca

Abstract

The purpose of this study was to describe the frequency and the duration of clinical features at the time of acute HIV-1 disease in 218 patients with a documented symptomatic primary HIV-1 infection. The mean duration of acute HIV-1 disease was 25.1 days (median 20.0 days) and did not differ by gender, age and risk factor. The frequency and mean duration of clinical features occurring in more than 50% of patients were: fever (77%, 17 days), lethargy (66%, 24 days), cutaneous rash (56%, 15 days), myalgia (55%, 18 days) and headache (51%, 26 days). Only 16% of patients presented a typical mononucleosis-like illness (MLI) defined as fever, pharyngitis/sore throat and cervical adenopathy, and 10% had no features of a MLI. A meningitis-like syndrome occurred among 20 patients (9%). The acute HIV-1 disease is more diverse than previously reported and the absence of fever, or of other MLI features does not rule out an acute HIV-1 disease.

Introduction

Since the first reports of acute HIV-1 disease as an infectious mononucleosis-like illness (MLI) [1,2], physicians are alert to this diagnosis among populations at risk. Nevertheless, many cases may go unnoticed because of a lack of consideration of this differential diagnosis especially when signs and symptoms are atypical. Therefore medical practitioners need to be aware of this diagnosis in ambulatory practice [3-6]. The timing of acute HIV-1 disease identification is crucial because early treatment reduces the incidence of complications [7,8], and individual counselling to prevent further transmission must be initiated as patients with acute HIV-1 infection may be particularly contagious [9]. Published studies on acute HIV-1 disease contain only short descriptions of clinical features based on small sample sizes [10-16]. The objective of our investigation was to report the prevalence and duration of clinical features observed during acute HIV-1 infection among a large cohort of patients.

Patients and Methods

Patients

The patient population contained 218 symptomatic subjects enrolled in 4 prospective HIV-1 seroconverter studies between 1985 and 1994. One hundred and twenty-four patients were included in 2 cohorts coordinated by the National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research in Sydney (Australia): one was the AIDS prospective study [17] focusing on homosexual men at risk of HIV seroconversion (N=67), while the other enrolled persons of both genders and all risk categories at the time of acute HIV-1 disease (N=57). Fourteen Australian patients came from an European-Australian controlled trial on the treatment of primary HIV-1 infection [7]. Also included were 80 European patients from the Geneva part of the Swiss HIV Cohort Study (N=52) [18] and the European-Australian controlled trial (N=28) mentioned above [7]. Each prospective study was approved by respective ethics committees.

Biological and clinical assessment

The biological inclusion criteria were: #1) the presence of p24 antigenemia (N=135, 62%) in patients with negative or indeterminate serology or #2) 2 bands on Western blot, one of which corresponded to the env gene (gp 160, gp 120, gp 41) (N=18, 8%) with a negative or indeterminate serology or #3) a negative HIV-1 screening test followed by a positive HIV-1 test within 1 year (median: 140.0 days) (N=65, 30%). The symptoms and signs analysed were reported by the patients themselves and/or by their treating physicians at the time of documented acute HIV-1 disease (criteria #1 or #2) or within the previous months (median 65.0 days) prior the first positive HIV-1 screening test (criterion #3). The clinical data were extracted from a review of standardized data collection forms. We double checked the data by an examination of all available medical files (private and/or hospital) (190/218).

We compared the duration of acute HIV-1 disease according to infection with zidovudine-sensitive (wild type) or -resistant (mutant) HIV-1. The most frequent genotype related to zidovudine resistance is a strain with mutation at codon 215 of the reverse transcriptase gene (19). It was detected by the method proposed by Larder et al. (19). RNA was extracted and amplified by selective polymerase chain reaction and then was reverse transcribed to cDNA with primer RT01 (5'-GTAGAATTCTGTTGAGTCAGATTGG-3'). The genotype determination was done in 99 patients, on the first sample available after onset of acute HIV-1 disease (median 25.0 days).

Statistical analysis

Categorical variables are described in frequency tables, and continuous variables as mean, median and extreme values. Duration of acute HIV-1 disease was compared by the Mann-Whitney U test, Student t-test and one-way analysis of variance after logarithmic transformation. A two-tailed p value <0.05 was considered significant. The statistical analysis was performed with SPSS 6.0 for Windows.

Results

The characteristics of the patients are reported in Table 1, and the distribution of duration of acute HIV-1 disease shown in Figure 1. The average duration of acute HIV-

1 disease was 24.8 days for homosexual men and 26.0 days for other patients ($p=0.34$). There was no significant difference between men (24.6 days) and women (32.5 days) ($p=0.13$). The duration of acute HIV-1 disease stratified by age was reported in Table 2, with no difference according to age ($p=0.8$). Forty six patients (21%) were hospitalized. Tables 3 and 4 show the frequency and duration of clinical features.

If we define the classical clinical triad of MLI to be fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), sore throat/pharyngitis, and cervical adenopathy [20], 34 patients (15.6%) presented this clinical picture. Only 26 subjects (12%) had a MLI if lethargy is included in the definition. Twenty-one patients (10%) had none of these features.

Among patients with fever but no other MLI features ($N=60$), fever plus headache occurred in 31 (52%), fever plus oral ulcer in 15 (25%), fever plus abdominal pain in 15 (25%), and fever plus diarrhoea in 10 (17%). A meningitis-like syndrome (defined as fever, headache and stiff neck) occurred in 20 patients (9.2%).

By contrast, fever was not reported among 50 patients (23%) and in these, the most frequent clinical features were sore throat/pharyngitis in 23 (46%), lethargy in 22 (44%), myalgia in 18 (36%), cutaneous rash in 17 (34%), headache in 17 (34%), cervical adenopathy in 16 (32%), oral ulcer in 10 (20%), cough in 10 (20%) and arthralgia in 10 (20%).

There were 9 patients infected with zidovudine-resistant HIV-1 (mutant) and 2 others infected with a mixture of both a wild type and of mutant strains. For these 11 patients, the mean duration of acute HIV-1 disease was 21.0 days versus 26.9 days for 88 patients infected with a confirmed wild type strain ($p=0.48$). Infections with HIV-1 variant (mutant or mutant/ wild type) occurred for 2 cases in 1990, for 3 cases in 1992, for 4 cases in 1993, and for 2 cases until June 30, 1994 for a total of 99 cases analysed. The prevalence of clinical features was not significantly related to the infection with zidovudine-resistant HIV-1 (mutant or mutant/wild type) strain. The number of patients was too small to analyse further differences in acute HIV-1 disease between these 11 patients and the 88 infected by wild type only.

Discussion

The purpose of this descriptive study was to investigate extensively the clinical features reported at the time of acute HIV-1 disease in a large cohort of patients. A potential limitation of the study is that the populations differed in terms of HIV-1 risk factor, with 91% of cases being homosexual men in Australia compared to 54% in Europe, also creating an imbalance in the sex ratio. We decided to include patients of both sexes with different risk factors to facilitate the use of our results by physicians who work with populations in whom HIV-1 infection does not occur almost exclusively in one risk group. Until now, all previous studies except two [7,15] have been limited to one risk population, predominantly homosexual/bisexual men. Physician experience with acute HIV-1 disease may have affected the accuracy of the diagnosis but this was probably of limited impact, because clinicians had reached similar levels of clinical expertise in Australia and in Europe when the cohorts were started.

Some symptoms/signs overlap (i.e. tonsillitis and pharyngitis/sore throat) and the reporting of diagnoses is not completely standardised. In the case of tonsillitis, for example, we have to assume that physicians made this diagnosis when a " true" tonsillitis was present rather a simple pharyngitis. In any case, tonsillitis and/or pharyngitis/sore throat occurred in 100 patients (46%), confirming the frequent involvement of the oral cavity during the acute HIV-1 illness.

A description as complete as possible of the acute HIV-1 disease gives physicians an understanding of the wide range of diagnostic clinical features which could lead to an early therapeutic intervention [7,8]. The mean and median duration of acute HIV-1 disease was similar to previous reports [14-16]; we report for the first time the absence of difference in duration by gender, age and risk groups. Because sicker patients are more likely to be enrolled in the cohorts at the time of acute HIV-1 disease, the clinical description may have been biased toward more severe disease. Nevertheless, the duration of some signs or symptoms was only a few days, which suggests that mild, acute HIV-1 disease was represented in our study.

A possible recall bias may be present for patients enrolled according to inclusion criterion #3. To quantify this possible bias, we performed an additional frequency analysis restricted to patients for whom the time relationship between symptoms and acute HIV-1 illness was the strongest (inclusion criteria #1, and #2, N=153). We

observed, in this population, an average increase by 3.7% of the frequency of each sign/symptom, suggesting that the analysis performed on the whole sample could not have been very biased.

Although MLI is the major clinical syndrome reported in 50% to 70% of acute HIV-1 disease cases [5,14,16], and is emphasized in textbooks [21,22], some atypical presentations have occurred and have been reported separately [23-25]. The systematic description appearing in this study yields a wide spectrum of clinical features of the disease, and a low relative frequency of a MLI type presentation compared to less typical ones. Thus, if the acute HIV-1 disease definition as a MLI illness was helpful at the beginning of the AIDS epidemic and is still used [10,12,13], our results suggest that the definition of acute HIV-1 disease should be broadened. When MLI is absent, fever associated with diarrhoea, a cutaneous rash or headaches prompt the diagnosis, especially in the presence of mucosal ulcers. In nearly 25% of cases, however, fever is not reported, but a diagnosis may still be made by eliciting recent risk behaviour followed by nonspecific clinical features of illness. Hence, when an acute infectious disease or an unusual dermatologic condition is noted, practitioners should consider the possibility of acute HIV-1 infection. To do this rigorously, one needs to know how frequent the main signs and symptoms of acute HIV-1 disease are in patients who do not have acute HIV-1 disease. Our study cannot provide this information, but clinical experience can nonetheless be useful.

The more severe features reported during acute HIV-1 disease were neurologic and gastrointestinal. The frequency of the meningitis-like syndrome, peripheral neuropathy, confusion and encephalitis was similar to that reported in a French study [26] and confirmed the early tropism of the virus for the central nervous system [27]. Oral candidiasis was observed frequently and oesophagitis more rarely; both are probably related to transient CD4+ T cell depletion and dysfunction.

Analysis of each reported symptom, using a standard questionnaire, had the advantage of a greater uniformity of data collection and perhaps a greater validity compared to pooled analysis from different clinical studies. For example, Nui *et al.* reported in a review of pooled studies [5] that fever occurred for 96% of their patients (compared to 77% of our subjects); headache was present in 32% of their patients

(compared to 51% of our subjects); oral ulcers were not reported (whereas they were present in 29% of our patients).

We did not find a difference in duration of acute infection with a zidovudine-resistant strain suggesting that primary infection with 215 HIV-1 mutant does not necessarily by itself induce a more aggressive initial infection. One previous report [28] cited the development of severe immunodeficiency in a patient after deliberate injection of blood containing a mixture of HIV-1 strains. In this case, it seems difficult to assess the relative contributions of inoculum size versus viral characteristics to early immunodeficiency.

In conclusion, patients with acute HIV-1 disease present a broad array of symptoms and signs with less than 20% of them having classical features of a MLI. A febrile syndrome, especially associated with gastrointestinal or mucocutaneous features occurring in a person at risk of HIV infection should alert physicians to the possibility of HIV-1 seroconversion illness. The reasons for the heterogeneous clinical presentation, and the relation of those various clinical presentations to pathogenesis of acute HIV-1 infection and to the response to early treatment remain unclear.

Acknowledgments: we are indebted to the patients and to: the physicians who participated in the study: B. Anderson, D. Baker, A. Beveridge, M. Bloch, N. Doong, C. Duncombe, R. Finlayson, V. Furner, B. Genn, J. Gold, J. Kidd, R. McFarlane, M. McMurchie, A. McNulty, H. Michelmore, A. Pethebridge, D. Quan, M. Robertson, and the late B. Tindall (Sydney); J. Kaldor at the National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research (Sydney); J.F. Balavoine, A. Christina, C. Junet, V. Sendersky, J. Wintch (Geneva); the investigators who participated in the controlled trial of zidovudine in primary HIV infection (see appendix of reference 7); A. Imrie (Sydney) and S. Yerly (Geneva) for performing HIV strain determination; R. Gaudet for technical assistance.

References

1. Anonymous. Needlestick transmission of HTLV-III from a patient infected in Africa [editorial], *Lancet* 1984;i:1376-7.
2. Cooper DA, Gold J, MacLean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection: definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985;i:537-40.
3. Kassler WJ, Zenilman JM, Erickson B, Fox R, Peterman TA, Hook III EW. Seroconversion in patients attending sexually transmitted disease clinics. *AIDS* 1994;8:351-355.
4. Otten MW, Zaidi AA, Peterman TA, Rolfs RT, Witte JJ. High rate of HIV seroconversion among patients attending urban sexually transmitted disease clinics. *AIDS* 1994;8:549-553.
5. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in human and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993;168:1490-501.
6. Ku L, Sonenstein FL, Pleck JH. Young men's risk behaviors for HIV infection and sexually transmitted diseases, 1988 through 1991. *Am J Public Health* 1993;83:1609-1615.
7. Kinloch-de Loes S, Hirschel BJ, Hoen B, et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;333:408-413.
8. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995;333:450-451.

9. Jacquez JA, Koopman JS, Simon CP, Longini IM. Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:1169-1184.
10. Lindback S, Brostrom C, Karlsson A, Gaines H. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate the progression to CDC stage IV disease, CD4 count below $200 \times 10^6/l$, AIDS, and death from AIDS? *BMJ* 1994;309:1535-37.
11. Schechter MT, Craib KJP, Le TN, et al. Suceptibility to AIDS progression appears early in HIV infection. *AIDS* 1990;4:185-190.
12. Sinicco A, Fora R, Sciandra M, Lucchini A, Caramello P, Giannini P. Risk of developing AIDS after primary acute-HIV infection. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1993;6:575-581.
13. Dorrucci M, Rezza G, Vlahov D, et al. Clinical characteristics and prognostic value of acute retroviral syndrom among injecting drug users. *AIDS* 1995;9:597-604.
14. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1988;148:945-949.
15. Kinloch-de Loës S, de Saussure P, Saurat JH, Stalder H, Hirschel B, Perrin LH. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis* 1993;17:59-65.
16. Pedersen C, Lindhart BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989;299:154-157.

17. Sydney AIDS study group: the Sydney AIDS project. *Med J Aust* 1984;141:569-573.
18. Engel RR, Samuel MC, Rieder HL, Billo N, Somaini B. Completeness of AIDS reporting in Switzerland: a study based on deaths between December 1987 and June 1990. *AIDS* 1992;6:1385-1389.
19. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;243:1731-1734.
20. Schooley RT. Epstein-Barr virus (Infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. *Principles and practice of infectious diseases*. New-York: Churchill Livingstone, 1995:1364-1377.
21. Chamberland ME, Ward JW, Curran JW. Epidemiology and prevention of AIDS and HIV infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. *Principles and practice of infectious diseases*. New-York: Churchill Livingstone, 1995:1174-1203.
22. Volberding PA. Clinical spectrum of HIV disease. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Curran J, Essex M, Fauci AS, ed. *AIDS. Etiology, diagnosis, treatment and prevention*. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1992:123-140.
23. Tindall B, Hing M, Edwards P, Barnes T, Mackie A, Cooper DA. Severe manifestations of primary HIV infection. *AIDS* 1989;3:747-749.
24. Del Rio C, Soffer O, Widell JL, Judd RL, Slade BA. Acute human immunodeficiency virus infection temporally associated with rhabdomyolysis, acute renal failure, and nephrosis. *Rev Infect Dis* 1990;12:282-285.

25. Calabresse LH, Proffitt MR, Levin KH, et al. Acute infection with the human immunodeficiency virus (HIV) associated with acute brachial neuritis and exanthematous rash. *Ann Intern Med* 1987;107:849-851.
26. Boufassa F, Bachmeyer C, Carré N, et al. Influence of neurologic manifestations of primary human immunodeficiency virus infection on disease progression. *J Infect Dis* 1995;171:1190-1195.
27. Cheng-Mayer C, Levy JA. Human immunodeficiency virus infection of the CNS: characterization of "neurotropic" strains. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990;160:145-156.
28. Veenstra J, Schuurman R, Cornelissen M, et al. Transmission of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants following deliberate injection of blood from a patient with AIDS: characteristics and natural history of the virus. *J Infect Dis* 1995;21:556-560.

**Characteristics of 218 patients with a documented
acute HIV-1 disease (Table 1)**

Patients characteristics		
Categorical variables	N	%
Study population		
Australian patients	138	63.3
European patients	80	36.7
Gender		
men	204	93.6
women	14	6.4
Mode of infection (presumed)		
homosexual contact	169	77.5
intravenous drug use	9	4.1
heterosexual contact	25	11.5
other or unknown	15	6.9
Year of acute HIV-1 disease		
≤1987	62	28.4
1988 to 1991	54	24.8
1992 to 30/06/94	102	46.8

**Characteristics of 218 patients with a
documented acute HIV-1 disease (Table 1, continued)**

Patients characteristics	
Continuous variables	Mean (\pm Standard deviation) Median Range
Age (years)	31.3 (7.8) 30.6 18.5 - 64.8
Duration* (days)	25.1 (22.2) 20.0 3.0 - 184.0

* Duration of acute HIV-1 disease available for 205 patients.

Duration of acute HIV-1 disease stratified by age (Table 2)

Age at acute HIV-1 disease (years) (No of patients)	Duration of the acute HIV-1 disease (days)*		
	Mean (\pm St. deviation)	Median	Range
≤ 24 (49)	26.5 (19.9)	23	4 - 76
25-29 (51)	22.2 (25.9)	17	4 - 184
30-34 (66)	25.1 (19.3)	19	3 - 94
35-39 (25)	24.8 (18.0)	21	5 - 82
≥ 40 (27)	28.7 (28.6)	20	5 - 109

* The difference in mean duration according to age was not significant (one way analysis of variance, $p=0.80$).

**Frequency and duration of signs and symptoms reported for more than
5% of 218 patients at acute HIV-1 disease (Table 3)**

Signs and symptoms	No	%	Average duration in days (No patients)	Median duration in days	Range in days
<hr/>					
Reported for more than 50% of patients					
<hr/>					
Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$	168	77.1	16.9 (162)	14.0	3.0 - 184.0
Lethargy	143	65.6	23.7 (139)	18.0	1.0 - 184.0
Cutaneous rash	123	56.4	15.0 (117)	11.0	1.0 - 73.0
Myalgia	119	54.6	17.7 (112)	11.0	2.0 - 184.0
Headache	111	50.9	25.8 (108)	13.0	2.0-continuing*
<hr/>					
Reported for 25% to 50% of patients					
<hr/>					
Pharyngitis or sore throat	96	44.0	12.2 (90)	8.0	1.0 - 51.0
Cervical adenopathy	85	39.0	15.1 (8)	12.0	3.0 - 32.0
Arthralgia	67	30.7	22.6 (64)	15.0	3.0 - 184.0
Oral ulcer	63	28.9	13.4 (63)	8.0	1.0 - 85.0
Odynophagia	61	28.0	16.3 (58)	14.0	2.0 - 48.0

* continuing: the treating physician considered that the sign/symptom became a chronic feature.

**Frequency and duration of signs and symptoms reported for more than
5% of 218 patients at acute HIV-1 disease (Table 3, continued)**

	No	%	Average duration in days (No patients)	Median duration in days	Range in days
Reported for 5% to 25% of patients					
Axillary adenopathy	53	24.3	164.1 (6)	13.5	1.0-continuing*
Weight loss	52	23.9	29.0 (49)	19.0	3.0-continuing*
Nausea	52	23.9	17.8 (50)	14.0	2.0 - 109.0
Diarrhoea	50	22.9	12.5 (47)	8.0	1.0 - 39.0
Night sweats	48	22.0	14.8 (45)	10.0	3.0 - 57.0
Cough	48	22.0	18.4 (48)	12.5	2.0 - 184.0
Anorexia	46	21.1	14.6 (44)	10.0	2.0 - 68.0
Inguinal adenopathy	44	20.2	8.5 (2)	8.5	7.0 - 10.0
Abdominal pain	42	19.3	15.1 (40)	12.0	1.0 - 73.0
Oral candidiasis	37	17.0	10.4 (34)	7.5	1.0 - 34.0
Vomiting	27	12.4	9.8 (27)	10.0	1.0 - 31.0
Photophobia	26	11.9	11.2 (25)	10.0	2.0 - 39.0
Sore eyes	25	11.5	13.2 (24)	11.5	3.0 - 36.0
Genital ulcer	15	6.9	13.5 (15)	12.0	3.0 - 35.0
Tonsillitis	15	6.9	13.3 (13)	10.0	1.0 - 41.0
Depression	14	6.4	22.8 (9)	7.0	3.0 - 76.0
Dizziness	12	5.5	10.7 (10)	9.5	2.0 - 26.0

**Frequency and duration of signs and symptoms reported for less than
5% of 218 patients at acute HIV-1 disease (Table 4)**

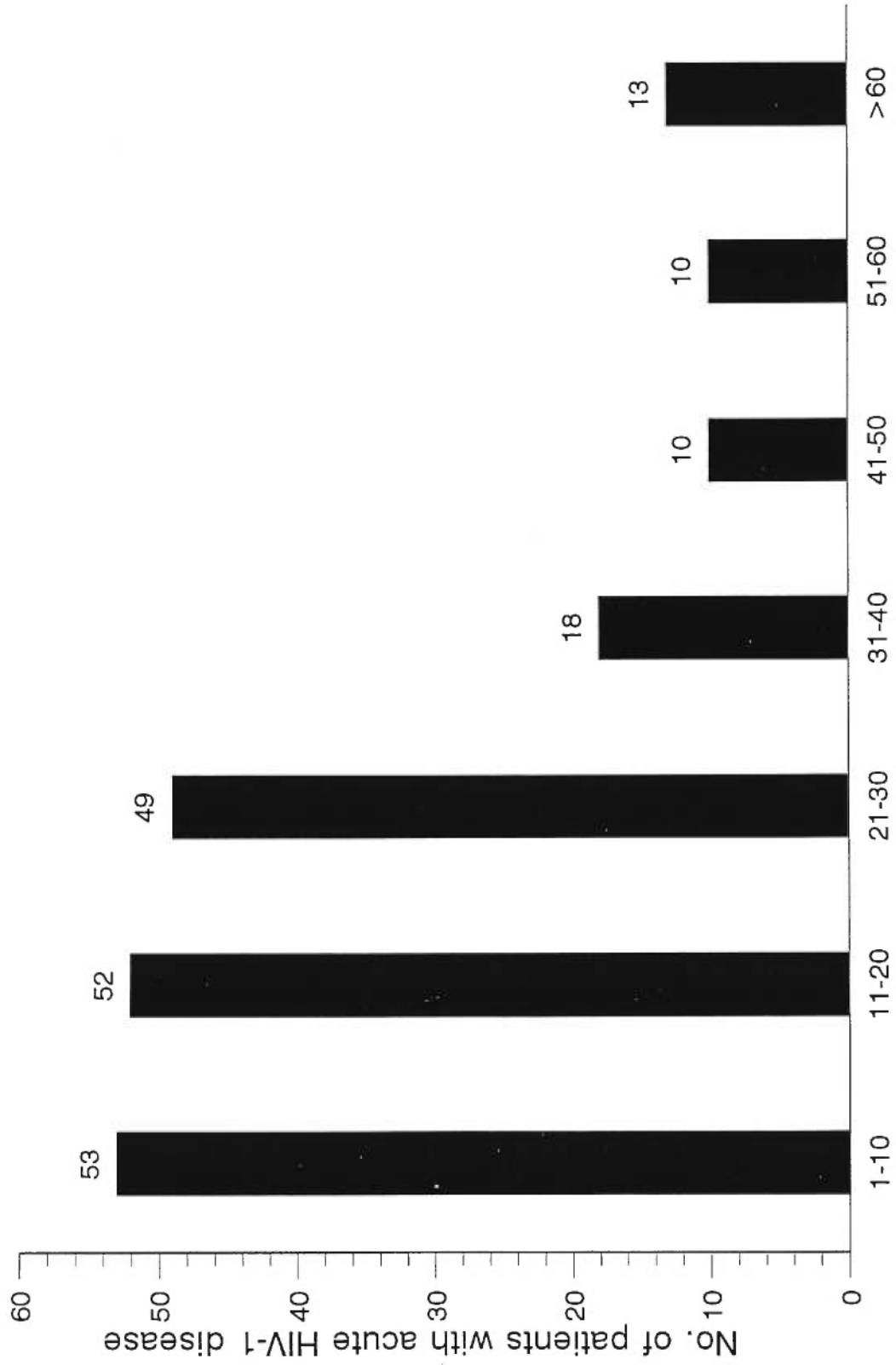
Signs and symptoms	No	%	Average duration in days (No patients)	Median duration in days	Range in days
Sputum	10	4.6	9.8 (8)	7.0	3.0-23.0
Occipital adenopathy	10	4.6	NA	NA	NA
Gingivitis	10	4.6	8.1 (10)	7.0	3.0-22.0
Splenomegaly	10	4.6	17.8 (7)	8.0	2.0-48.0
Irritability	8	3.7	25.3 (6)	24.0	12.0-42.0
Peripheral neuropathy	8	3.7	74.8 (6)	32.0	13.0-continuing*
Epitrochlear adenopathy	7	3.2	NA	NA	NA
Thoracic pain	7	3.2	9.4 (7)	7.0	2.0-27.0
Hepatomegaly	7	3.2	7.7 (3)	4.0	2.0-16.0
Supraclavicular adenopathy	6	2.8	NA	NA	NA
Dysuria/hematuria	6	2.8	4.8 (5)	6.0	3.0-6.0
Back pain	5	2.3	8.0 (5)	7.0	2.0-16.0
Disorientation/confusion	5	2.3	9.8 (4)	10.5	3.0-15.0
Conjunctivitis	4	1.8	4.5 (4)	4.0	3.0-7.0
Oesophagitis	4	1.8	8.3 (3)	8.0	8.0-9.0
Encephalitis	3	1.4	9.6 (3)	10.0	3.0-16.0
Anal ulcer	3	1.4	NA	NA	NA
Psychosis	2	0.9	NA	NA	NA

Note to table 4. NA: not available

LEGEND TO FIGURE

Figure 1: Distribution of duration of acute HIV-1 disease

Note: the value reported below each bar corresponds to the range value.



No. of days of acute HIV-1 disease

Chapitre 4

**Comprehensive classification of symptoms and signs reported
among 218 patients with acute HIV-1 infection**

Philippe Vanhems¹, Clement Dassa², Jean Lambert², David A. Cooper^{3,4}, Luc Perrin⁵,
Jeanette Vizzard³, Bernard Hirschel⁵, Sabine Kinloch-de Loës⁵,
Andrew Carr⁴, Robert Allard²

From: ¹ Research Centre, Hôtel-Dieu de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.

² Département de Médecine Sociale et Préventive, Université de
Montréal.

³ National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research,
University of New South Wales, Sydney, Australia.

⁴ HIV Medicine Unit, St. Vincent's Hospital, Sydney, Australia.

⁵ Division of Infectious Diseases, University Hospital of Geneva,
Switzerland

Inform consent was obtained from the patients.

No conflict of interest

Philippe Vanhems was supported by the Swiss Foundation for Scientific Research (Grant #823B-033270), by the University of New South Wales (Sydney, Australia) and by the Canadian HIV Trials Network-Quebec Region.

The National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research is supported by the Australian National Council on AIDS through the Commonwealth AIDS Research Grants Committee.

Requests for reprints and correspondence: Dr. Philippe Vanhems, Research Centre, Hôtel-Dieu de Montréal, Cooper Building, 3840 St.-Urbain, Montreal, Quebec H2W 1T8, Canada.

Tel: (514) 843-2611 ext: 4059, fax: (514) 843-2748,

email: Vanhemsp@ere.umontreal.ca

Summary

The acute HIV-1 illness presents a wide range of clinical manifestations. We assessed a classification and a data reduction of the clinical features among 218 patients with acute HIV-1 infection enrolled in 4 prospective sero-incidence studies. Factor analysis allows the definition of 8 factors based on as many groups of symptoms and signs: gastrointestinal transit disturbances, weight loss-abdominal pain, lymphadenopathy, myalgia-arthralgia, neurologic features, constitutional and mucocutaneous features, oral candidiasis and anorexia-pharyngitis. These groups reflected the main target systems involved at the time of acute HIV-1 disease. Grouping of symptoms and signs based on groups of patients is potentially more informative than observations made on individual patients. It might help for diagnosis, for suggesting pathogenic mechanisms and for reducing the number of variables for characterizing the acute HIV-1 illness.

Key words: acute HIV-1 infection, diagnosis, descriptive study, classification, factor analysis, pathogenesis.

Introduction

Acute HIV-1 infection, originally described as a mononucleosis-like illness, presents a wider clinical spectrum (1). Frequency tables of symptoms and signs, when the number of variables reported is large, may be difficult to interpret. To facilitate interpretation, statistically-based classifications, that group clinical features according to their correlations, might provide clues for anatomic and/or pathogenetic commonalities. We were interested to investigate the usefulness of such an approach using factor analysis (FA) to group symptoms and signs reported at acute HIV-1 disease. The general purpose of FA is to reduce a large number of measured variables, which are correlated and difficult to interpret, into a few conceptually meaningful groups, called factors (3). The factors provide underlying patterns among variables and summarize the variables in a parsimonious way. The method is exploratory in nature. In this study it is used in a heuristic way, hence the groupings obtained do not preclude other ones.

The objective of the study was to group symptoms and signs reported at the time of acute HIV-1 illness into factors, so as to assist the diagnosis, suggest pathogenetic mechanisms that could underlie these factors and provide a reduction of variables.

Methods

Patients

Two hundred and eighteen patients with an acute HIV-1 infection enrolled between 1985 and June 30, 1994 in 4 prospective HIV-1 seroconverter cohorts were studied. One hundred and twenty-four patients were included in 2 cohorts coordinated by the National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research in Sydney, Australia:

one was the AIDS prospective study (4) focusing on homosexual men at risk of HIV seroconversion (n=67), while the other enrolled persons of both genders and all risk categories at the time of acute HIV-1 disease (n=57). Fourteen Australian patients came from an European-Australian controlled trial on the treatment of primary HIV-1 infection (5). Also included were 80 European patients from the Geneva centre of the Swiss HIV Cohort Study (n=52) (6) and the European-Australian controlled trial (n=28) mentioned above (5).

Clinical data

The clinical data were reported by the patients and their physicians who had extensive practice in AIDS centers, and were recorded at the time of acute HIV-1 disease on a standardized data collection form specific to each prospective study. Secondly, these clinical data were transcribed to a standardized data collection form in both locations (Australia and Europe). Finally, a systematic retrospective control was performed on most available medical chart (n=190, 87%). An extensive description of the symptoms and signs of these patients has been published (7).

Biological inclusion criteria

The biological inclusion criteria were: #1) the presence of p24 antigenemia (n=135, 62%) in patients with negative or indeterminate ELISA serology or #2) 2 bands in Western blot, one of which corresponded to the *env* gene (gp 160, gp 120, gp 41) (n=18, 8%) with a negative or indeterminate ELISA serology or #3) a negative HIV-1 ELISA test followed by a positive HIV-1 ELISA test within 1 year (median: 140.0 days) (n=65, 30%). All patients included by #1 and #2 criteria developed a positive ELISA serology subsequently. The signs and symptoms analysed were those reported at the time of documented acute HIV-1 disease (criterion #1 or #2) or in the months (median

65.0 days) before the first positive HIV-1 ELISA test (criterion #3). Diagnosis of HIV-1 infection was confirmed on follow-up samples for all patients included.

Statistical analysis

Categorical variables were described using percentages, and continuous variables using mean, median and range values. A factor analysis (FA) was performed on dichotomous variables (presence or absence of symptoms) to define factors (groups) explaining the phi correlations between clinical features reported by at least 10 % of patients in a previous published study (7). We added the item: meningismus (reported for 9.2% of patients), because neurological features may have a predictive value (8). These factors were extracted by the principal axis factoring method (3) and the final grouping results from an oblique solution (oblimin method) which provides correlated factors. Because the analysis was exploratory, the number of factors was not determined a priori and the final findings corresponded to the best statistical fit (3). Essentially, the aim of FA is to explain the quantity of information common to groups of symptoms and signs. Technically, this quantity of information is the variance. Every symptom and sign has a certain quantity of information called its total variance. In FA, this total variance is split in two parts: the common variance which is shared with others symptoms and signs, and the rest which is specific to each one. Finally, it is worth noting that the common variance, explained by FA, depends on the correlation between variables. The threshold value of the regression coefficient loading for considering a variable to be included in each factor was 0.3 (3). Statistical analysis was performed with SPSS 6.0 for Windows.

Results

The patients were almost all male (93.6%), and the risk factors recorded were homosexual contact (77.5%), heterosexual contact (11.5%), intravenous drug use (4.1%) and other or unknown (6.9%). The mean age was 31.3 years (median 30.6, range 18.5 - 64.8). Table 1 shows the frequency of symptoms and signs reported by at least 10% of patients. FA identified 8 factors from 20 symptoms and signs* which could be entered in the model (Table 2). Each factor is named in clinical terms to facilitate the interpretation. Two points are interesting; first, the digestive features had been split between two factors, one corresponding mostly to transit disturbances and the second one to weight loss and abdominal pain. Second, although skin rash refers to cutaneous lesion and oral ulcers to mucosal lesions, both load on the same factors (factor 6). This proximity suggests a common immunopathogenetic mechanism. Even though oral candidiasis, a documented opportunistic infection, occurs in the same location as oral ulcer, it nevertheless loads on a separate factor (7) than oral ulcer. This observation could suggest that oral ulcer might not have the same etiology as oral candidiasis. The common variance which is the quantity of common information shared by all clinical features was 42.8% of the total variance, while the share of the total explained by the reduction to 8 dimensions is 65.0%, both are satisfactory (3). Each factor was numbered according to its contribution (in %) in the common variance (see appendix). The correlation coefficients between factors ranged from very low to low (0.00 to 0.31) which indicates a high degree of linear independence among factors.

Discussion

The decision to analyse clinical features of acute HIV-1 infection using a grouping approach was based on 2 main reasons. First, risk behaviours for HIV-1 transmission continue (9) and a classification of this heterogeneous syndrome would help physicians to recognize acute HIV-1 infection. Second, pathogenetic hypotheses could be advanced to explain the groups.

For this purpose, FA by principal axis factoring was selected because this multivariate method explains the variance shared by symptoms and signs (common variance) whereas the more popular principal component (PC) method is designed to explain total variance (3). In other words, FA explains the correlations and PC, the variance. For completeness of the results, both FA and PC are provided in the appendix.

Although FA is ideally performed with continuous variables «the use of Phi (correlation coefficient with dichotomous variables) can be justified if factor analysis is used as a means of finding general clusterings of variables, and if the underlying correlations among variables are moderate- say less than 0.6 or 0.7 » (10). In our study, both conditions are clearly met, while all the 210 underlying initial correlations are smaller than 0.60, most (202) are smaller than 0.35.

A limitation of the study may be that physicians ask about certain symptoms at the same time (i.e. nausea and vomiting) thereby artificially creating an association which is found in the results. Nevertheless, abdominal pain or weight loss are not grouped with other gastrointestinal features and oral candidiasis, oral ulcers and pharyngitis, often diagnosed simultaneously, are also in dissociated groups. By contrast, skin rash and oral ulcers are associated. Therefore, these results, because they were

obtained among a group of patients, are slightly different from intuitive classifications based on individual examination.

A possible recall bias may be present for patients enrolled according to inclusion criterion #3. The analysis of symptoms frequency was conducted restricted to patients for whom the time relationship between symptoms and acute HIV-1 illness was the strongest (inclusion criteria #1, and #2). We observed, in this population, an average increase by 2.5% of the frequency of each sign/symptom, suggesting that the analysis performed on the whole sample could not have been very biased. Then, we decided to maintain these patients in the model. The recruitment of patients with primary HIV infection continues prospectively with the same questionnaire and our next aim will be to validate our findings among a new population.

A descriptive and exploratory approach yielded a factor structure which could be used as a base for further confirmatory modelling since primary HIV infection has been reported associated with AIDS and survival (11), investigations of this early stage are needed even though they are restricted by the limited number of diagnosed patients. Our study suggests that FA could be helpful for understanding this acute stage. The factors underlying the grouping of symptoms and signs suggest pathogenetic mechanisms. Clearly such factors are hypothetical in nature, and should be cross validated with results obtained from basic science.

This statistical procedure provides data reduction which corresponds to a first step of analysis when many potential prognostic variables are available (2). At the end of FA, each group of clinical features (factor) is summarized by a continuous variable, the factor score, which is attributed to each patient (3). This variable can be used in a subsequent analysis as another continuous variable. The advantage is to decrease the

loss of information from intuitive clinical classifications which limit the number of groups or the number of patients per group. For example, considering the constitutional and muco-cutaneous features group (factor 6), patients could be intuitively classified as patients with: fever alone or skin rash alone or oral ulcer alone or fever + rash or fever + oral ulcer, etc., involving dispersion of patients and a loss of statistical power. An additional advantage of data reduction is to decrease the number of multiple comparisons which could produce false positive associations.

The low correlation between the factors (0.00 to 0.31), argued for the parsimonious nature of the grouping of symptoms and signs which indicate high dissociation between them. This classification could provide speculative hypotheses for distinct organs HIV-1 tropism and/or pathogenetic processes involved at the time of acute infection. The immune response itself (12), host genetic factors (13), the viral pathogenicity (14) and the infection with inocula of various sizes and with single or multiple HIV-1 strains (phenotype and/or genotype) should also be considered (15).

Gastrointestinal (GI) symptoms/signs appeared in 4 groups out of 8 (Factors 1, 5, 7, 8) reflecting major early gastrointestinal involvement, potentially related to the abundance of lymphoid tissue in the gut facilitating viral trapping, replication and cytokine production (16-18). The GI features group (factor 1: diarrhoea, nausea and vomiting) may be related to a common mechanism, such as an HIV-1 tropism for enterochromaffin cells (17) and/or cytokine production (18). Two studies (19, 20) have reported a high percentage of HIV-1 isolation in the gastro-intestinal tract among patients from CDC stage II to IV, but no data are available for acute HIV-1 disease. Another possibility is HIV-1 tropism for Langerhans cells, which express the CD4 receptor suggested by experimental results obtained with FIV (feline immunodeficiency

virus) (21). FIV has a tropism for CD18-positive dendritic epithelial cells which are found in the mouth, vagina, rectum and oesophagus and presents similarities to Langerhans cells (21). The separate grouping of abdominal pain and weight loss (factor 5) may be interpreted as consequences of the GI transit disturbances (factor 1).

The fact that oral candidiasis segregates separately (factor 7) confirms its specificity as an initial documented opportunistic infection due to transient CD4+ T cell depletion and dysfunction. Oral ulcers, associated with skin rash (factor 6), have an unclear etiology; while concurrent cytomegalovirus or herpes simplex infection have been suggested (22), these agents rarely have been isolated. The grouping of oral ulcers with skin rash suggests a common origin. CD4+ lymphocyte activation, due to HIV-1 presentation by Langerhans cells, could enhance the hypersensitivity reaction of mucous membranes and skin, as proposed by McMillan et al (23). The association between skin rash and oral ulcer should alert physicians to examine the oral cavity in presence of a skin rash when suspecting a diagnosis of acute HIV-1 disease. An increase in interleukin IL-1, IL-6 and tumor necrosis factor- α in the blood (1) and within the epidermis of HIV-1 infected patients (23) could also explain the association of fever and mucocutaneous features.

The group of lymphadenopathies (factor 2) must likely reflect the known early involvement of the lymphoid tissues (9). A common autoimmune reaction with cytokine production (18) and/or a direct viral effect may link myalgia and arthralgia (factor 3). Finally, the group of neurologic features (factor 4) confirms the early HIV-1 neurologic tropism of some strains (24).

These results might be informative in two ways: to identify the main organ systems involved in acute HIV-1 disease, and to draw attention to subtle symptoms and

signs which should be searched for when more obvious ones are present. The study also suggests various pathogenic mechanisms in acute HIV-1 disease based on group level analyses. Finally, since this study yields results compatible with the known mechanisms involved in virus induced pathology, we suggest that comprehensive data classification, can bring epidemiologic research closer to basic science (25).

* Note of page 6: Sore eyes, cough and night sweats not included in the FA present very small correlation among themselves (0.009 - 0.24) as well as with other signs and symptoms (0.001 - 0.23). This fact does not mean that these 3 signs do not present any clinical value for the diagnosis of acute HIV-1 infection.

Acknowledgments: we are indebted to the patients and to: the physicians who participated in the study: B. Anderson, D. Baker, A. Beveridge, M. Bloch, N. Doong, C. Duncombe, R. Finlayson, V. Furner, B. Genn, J. Gold, J. Kidd, R. McFarlane, M. McMurchie, A. McNulty, H. Michelmore, A. Pethebridge, D. Quan, M. Robertson (Sydney); J. Kaldor, and the late B. Tindall at the National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research (Sydney); J.F. Balavoine, A. Christina, C. Junet, V. Sendersky, J. Wintsch (Geneva); the investigators who participated in the controlled trial of zidovudine in primary HIV infection (see appendix of reference 5); R. Beaulieu (University of Montreal) for his helpful comments; R. Gaudet and S. Robillard (University of Montreal) for technical assistance.

References

1. Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host response and intervention strategies. *AIDS* 1991;5:1-14.
2. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-387.
3. Pedhazur EJ, Pedhazur SL. *Exploratory Factor Analysis*. In Measurement, Design and Analysis. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum and Associates; 1991:590-630.
4. Sydney AIDS study group: the Sydney AIDS project. *Med J Aust* 1984;141:569-573.
5. Kinloch-de Loes S, Hirschel BJ, Hoen B, et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;333:408-413.
6. Ledergerber B, von Overbeck J, Egger M, Luthy R. The Swiss HIV cohort study: rationale, organization and selected baseline characteristics. *Sozial- und Praventivmedizin* 1994;39:387-394.

7. Vanhems P, Allard R, Cooper DA, et al. Acute HIV-1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive? *Clin Infect Dis* 1997;24:965-970.
8. Boufassa F, Bachmeyer C, Carré N, Deveau C, Persoz A, Jadand C, et al. Influence of neurologic manifestations of primary human immunodeficiency virus infection on disease progression. *J Infect Dis* 1995;171:1190-1195.
9. Catchpole MA, Mercey DE, Nicoll A, et al. Continuing transmission of sexually transmitted diseases among patients infected with HIV-1 attending genitourinary medicine clinics in England and Wales. *BMJ* 1996;312:539-542.
10. Kim JO, Muller CW.: *Factor analysis*. In Statistical methods and practical issues. Beverly Hills, CA: Sage Publications, 1978; 75.
11. Lindback S, Brostrom C, Karlsson A, Gaines H. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate the progression to CDC stage IV disease, CD4 count below $200 \times 10^6/l$, AIDS, and death from AIDS? *BMJ* 1994;309:1535-37.
12. Pantaleo G, Demarest JF, Shacker T, et al. The qualitative nature of the primary immune response to HIV infection is a prognosticator of disease progression independent of the initial level of plasma viremia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94: 254-258.

13. Michael NL, Chang G, Louie LG, et al. The role of viral phenotype and CCR-5 gene defects in HIV-1 transmission and disease progression. *Nature Med* 1997;3:338-340.
14. Nielsen C, Pedersen C, Lundgren JD, Gerstoft. Biological properties of HIV isolates in primary HIV infection: consequences for the subsequent course of infection. *AIDS* 1993; 7:1035-1040.
15. Veenstra J, Schuurman R, Cornelissen M, Van't Wout AB, Boucher CA, Schuitemaker H *et al.* Transmission of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants following deliberate injection of blood from a patient with AIDS: characteristics and natural history of the virus. *J Infect Dis* 1995;21:556-560.
16. Pantaleo G, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Immunol* 1995;13:487-512.
17. Nelson JA, Reynolds-Kohler C, Margaretten W, Wiley CA, Reese CE, Levy JA. Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms. *Lancet* 1988;i:259-262.
18. Matsuyama T, Kobayashi N, Yamamoto N. Cytokines and HIV infection: is AIDS a tumor necrosis factor disease? *AIDS* 1991;5:1405-1417.

19. Gill MJ, Sutherland LR, Church DL, et al. Gastrointestinal tissue cultures for HIV in HIV-infected /AIDS patients. *AIDS* 1992;6:553-556.
20. Kotler DP, Reka S, Borcich A, Cronin WJ. Detection, localization, and quantification of HIV-associated antigens in intestinal biopsies from patients with HIV. *Am J Pathol* 1991;139:823-830.
21. Dezutter-Dambuyant C. *In vivo and in vitro infection of human Langerhans cells by HIV-1.* in: *Fundamental and Clinical Immunology*, vol 2. Edited by Banchereau J and Schmitt D, New York: Plenum Press; 1995:447-451.
22. Greenspan JS, Greenspan D. *Oral complications of HIV infection* in: *The Medical Management of AIDS* edited by Sande MA, Volberding PA. Philadelphia: W.B.Sanders,1995;224-240.
23. McMillan A, Bishop PE, Aw D, Peutherer JF. Immunohistology of the skin rash associated with acute HIV infection. *AIDS* 1989;3:309-312.
24. Cheng-Mayer C, Levy JA. Human immunodeficiency virus infection of the CNS: characterization of "neurotropic" strains. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990;160:145-156.
25. Van Griensven GJP, Schechter MT. Epidemiology. *AIDS* 1996;10 (suppl A):S41S42.

Frequency of symptoms and signs reported by at least 10% of the patients during the stage of acute HIV-1 infection (N=218) (Table 1)

Symptoms and signs	N	%
fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	168	77.1
lethargy	143	65.6
skin rash	123	56.4
myalgia	119	54.6
headache	111	50.9
pharyngitis or sore throat	96	44.0
cervical adenopathy	85	39.0
arthralgia	67	30.7
oral ulcer	63	28.9
odynophagia	61	28.0
axillary adenopathy	53	24.3
weight loss	52	23.9
nausea	52	23.9
diarrhoea	50	22.9
night sweats	48	22.0

**Frequency of symptoms and signs reported by at least 10% of the patients
during the stage of acute HIV-1 infection (N=218) (Table 1, continued)**

Symptoms and signs	N	%
cough	48	22.0
anorexia	46	21.1
inguinal adenopathy	44	20.2
abdominal pain	42	19.3
oral candidiasis	37	17.0
vomiting	27	12.4
photophobia	26	11.9
sore eyes	25	11.5

Factor description from factor analysis* (Table 2)

Variables (N=20)^a	Regression coefficient loading^b	Factor description
nausea	0.54	factor 1
vomiting	0.55	gastrointestinal transit disturbances
diarrhoea	0.40	
axillary adenopathy	0.76	factor 2
inguinal adenopathy	0.79	lymphadenopathy
cervical adenopathy	0.49	
myalgia	0.82	factor 3
arthralgia	0.60	myalgia-arthralgia
headache	0.37	factor 4
meningismus	0.72	neurologic features
photophobia	0.53	
weight loss	0.56	factor 5
abdominal pain	0.35	weight loss-abdominal pain

Factor description from factor analysis* (Table 2, continued)

Variables (N=20) ^a	Regression coefficient loading ^b	Factor description
skin rash	0.63	factor 6
oral ulcer	0.37	constitutional and
fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	0.36	muco-cutaneous features
lethargy	0.38	
		factor 7
oral candidiasis	0.55	oral candidiasis
		factor 8
anorexia ^c	0.53	
pharyngitis	0.48	anorexia-pharyngitis

* Factors extracted by principal axis factoring.

^a 20 variables entered in the model without emergence of improper statistical solution.
(The following variables could not be entered: sore eyes, night sweats and cough).

^b regression coefficient of each variable on the factor; a regression coefficient >0.30 was considered significant (ref 3).

^c Anorexia regressed on factor 4 as well with a value of 0.39

**Correlation coefficient, communality and percentage of variance explained
(Appendix)**

Variables (N=20)	Correlation coefficient ^a	Communality ^b	Factor description ^c	Cumulative % of variance explained by the 8 factors/components ^d	
				FA ^e (%)	PC ^f (%)
nausea	0.56	0.58	factor 1		
vomiting	0.67	0.33	gastrointestinal transit	14.8	17.4
diarrhoea	0.43	0.33	disturbances		
axillary adenopathy	0.77	0.62			
inguinal adenopathy	0.77	0.61	factor 2	23.2	28.3
cervical adenopathy	0.54	0.41	lymphadenopathy		
myalgia	0.83	0.77	factor 3		
arthralgia	0.58	0.39	myalgia-arthralgia	27.6	35.7
headache	0.50	0.39			
meningismus	0.68	0.56	factor 4	31.8	42.7
photophobia	0.56	0.39	neurologic features		
			factor 5		
weight loss	0.59	0.36	weight loss- abdominal	35.8	49.2
abdominal pain	0.40	0.29	pain		
cutaneous rash	0.63	0.40	factor 6		
oral ulcer	0.42	0.23	constitutional and	39.0	55.3
fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	0.41	0.27	muco-cutaneous		
lethargy	0.44	0.27	features		
oral candidiasis	0.59	0.42	factor 7	41.3	60.6
			oral candidiasis		
anorexia	0.56	0.60	factor 8	42.8	65.0
pharyngitis	0.48	0.25	anorexia-pharyngitis		

^a correlation coefficient of each variable on the factor.

^b communality: % of variable variance explained by the 8 factors.

^c factor number regarding a decreasing contribution of the common variance explained.

^d before rotation

^e FA: Factor analysis (Principal axis factoring)

^f PC: Principal component

Chapitre 5

**Acute HIV-1 illness severity and prognosis:
a dose-response relationship.**

Philippe Vanhems¹, Jean Lambert², David A. Cooper^{3,4}, Luc Perrin⁵, Andrew Carr⁴,
Bernard Hirschel⁵, Jeanette Vizzard³, Sabine Kinloch-de Loës⁵, Robert Allard²

(sous presse Clinical Infectious Diseases, February 1998)

Philippe Vanhems: Research Centre, Hôtel-Dieu de Montréal, Building Cooper, 3840 St-Urbain, Montreal, Quebec, H2W 1T8, Canada.

Jean Lambert, Robert Allard: Department of Social and Preventive Medicine, University of Montreal, Montreal.

David A. Cooper, Jeanette Vizzard: National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, University of New South Wales, Sydney, Australia.

Bernard Hirschel, Luc Perrin, Sabine Kinloch-de Loës: Division of Infectious Diseases, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland.

Andrew Carr: Department of Immunology/HIV Medicine, St Vincent's Hospital, Sydney, Australia.

Requests for reprints and correspondence: Dr. Philippe Vanhems, Research Centre, Hôtel-Dieu de Montréal, Cooper Building, 3840 St. Urbain, Montreal, Quebec H2W 1T8, Canada.

Tel: (514) 843-2611 (ext 4059), fax: (514) 843-2748, email: Vanhemsp@ere.umontreal.ca

Conflict of interest: None

Presented in part at the XI International Conference on AIDS, Vancouver, July 7-12, 1996 (Abstract #Mo B 1330) and at the 8th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Lausanne, Switzerland, May 25-28, 1997.

Informed consent was obtained from all patients enrolled in the different cohorts.

Dr. Philippe Vanhems is supported by the Swiss Foundation for Scientific Research (Grant #823B-033270), by the University of New South Wales (Sydney, Australia) and by the Canadian HIV Trials Network-Quebec Region.

The National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research is supported by the Australian National Council on AIDS through the Commonwealth AIDS Research Grants Committee.

Abstract

This study examined the relationship between the severity of acute human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) illness, and disease progression and death. The population contained 218 patients with acute HIV-1 illness and 41 asymptomatic HIV-1 seroconverters followed prospectively. We analysed progression to CDC clinical categories B, C (AIDS-indicator conditions) and death according to an additive clinical score (CS) based on 6 predictive clinical features at acute HIV-1 infection. Compared to patients with a CS of 0 (asymptomatic patients), those with a CS of 3-4 and 5-6 progressed faster to category B (adjusted hazard ratio [HR] 1.39; 95% confidence interval [CI], 1.01-1.92 and HR 1.80; 95% CI 1.34-2.40); those with a CS of 5-6 progressed faster to category C (HR 1.37; 95% CI 1.01-1.89) and death (HR 2.05; 95% CI 1.27-3.32). Thus, the number of symptoms/signs at acute HIV-1 illness affects disease progression and survival, even among symptomatic seroconverters.

Introduction

The duration and the severity of the acute HIV-1 illness has been associated with a more rapid disease progression [1-6] and was associated with shorter survival in one study [6]. However, the usual classification of seroconverters as symptomatic or asymptomatic does not adequately explore the predictive value of different symptoms and signs among symptomatic seroconverters.

The first clinical event of category B, according to the Centers of Disease Control and Prevention (CDC) [7], is an HIV-1 related event, mostly consisting of oral lesions, associated with the subsequent risk of category C event (AIDS-indicator conditions) and death [8-10].

We were thus interested in exploring whether a score representing a gradient of clinical severity of acute HIV-1 disease could identify patients at higher risk of progression. More specifically the objectives of the current study are: #1) to identify symptoms and signs reported at acute HIV-1 infection associated with a rapid progression to the first B clinical event, #2) to estimate the hazard ratio (HR) of AIDS, defined as the first C clinical event and death by the number of symptoms and signs at acute HIV-1 infection, and #3) to determine if the combination of the symptoms and signs with their duration brings additional prognostic information.

Methods

Study population

We investigated 259 newly HIV-1-infected persons enrolled in 4 prospective HIV-1 incidence studies between 1985 and 1994 with similar standardized bi-annual follow-up. Two cohorts were coordinated by the National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research in Sydney, Australia, and the two others in Geneva, Switzerland. The Australian cohorts involved 171 patients, mostly homosexual men at risk of HIV infection, who have been extensively described elsewhere [11-13]. The European cohorts consisted of 88 patients of both genders with various risk factors for acquisition of HIV, enrolled in the Geneva centre of the Swiss HIV Cohort Study [14] and in a placebo-controlled trial of zidovudine during primary HIV-1 infection [15].

Biological and clinical inclusion criteria

Symptomatic patients

Acute HIV-1 infection (N=218) was confirmed by: criterion #1) the presence of p24 antigenemia (N=135, 62%) in patients with negative or indeterminate HIV antibodies by ELISA, or criterion #2) 2 bands in Western blot, one of which corresponded to the *env* gene (gp 160, gp 120, gp 41) (N=18, 8%) with negative or indeterminate HIV antibodies by ELISA, or criterion #3) a negative HIV-1 ELISA followed by a positive HIV-1 ELISA within 1 year (mean: 140.0 days) (N=65, 30%). The diagnosis of HIV-1 infection was confirmed on follow-up blood samples for all patients included. Their symptoms and signs have been extensively reported in a previous issue [13] and only those with a frequency greater than 10% of patients were analysed here.

Asymptomatic patients

Asymptomatic patients (N=41) had a negative HIV-1 ELISA followed by a positive HIV-1 ELISA within 1 year (mean: 180.0 days) (criterion #3). They were enrolled in the cohorts at the same time as the symptomatic patients, and their asymptomatic status was assessed according to self-report and was confirmed by examination of each patient's medical record.

End-points

The clinical end-points were the first category B clinical event (AIDS excluded), the first category C clinical event (or AIDS-indicator condition), as defined by the 1992 criteria of the Centers for Disease Control and Prevention [7], and death. The diagnoses and dates of HIV-1 events were confirmed by examination of medical records and were also cross-checked against the database of the Swiss HIV Cohort Study, in Geneva, and the AIDS registry of the National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, in Sydney [16]. HIV-1 related deaths were confirmed from medical records and the autopsy reports if available.

Statistical analysis

Disease progression was defined by occurrence of the first category B disease, the first category C disease and HIV-1-related death. Eight patients who died from a cause considered not HIV-related were censored for survival analysis at the time of death (4 overdoses, 2 suicides, 1 acute myocardial infarction, 1 murder).

Survival analysis started from T0, defined as the date of documented acute HIV-1 infection (criterion #1 or #2) or the mid-point between the last negative and the first positive HIV-1 screening test (criterion #3). Survival time to category B disease, category C disease and HIV-related death was measured from T0 to each outcome, or censored at the date that the patient was last confirmed to be alive and not to have

reached any end point at study termination (June 1, 1995). The survival curves did not differ by T0 definitions among patients with acute HIV-1 illness.

Time to category B disease was estimated by the Kaplan-Meier method and compared by the generalized Wilcoxon test, which gives more weight to early events [17], after stratification on the presence or absence of each symptom and sign at the time of acute HIV-1 illness. Proportional hazards models [18] were fitted to estimate the unadjusted and adjusted hazard ratio (HR) of category B disease after selection of symptoms and signs from the univariate analysis and assumption of risk proportionality.

To explore a potential dose-effect relationship between the number of symptoms and signs and disease progression, we created an additive clinical score (CS) with variables individually associated with B category progression at a statistical level ≤ 0.10 from the generalized Wilcoxon test. (Pharyngitis was also added because of a high prevalence and a p value $= 0.11$). The CS consisted of the sum of each variable value (0 for absent/not reported, 1 for present). The adjusted HR for B category, C category, and death by CS was estimated using the proportional hazards models with asymptomatic patients as the reference group (CS=0, HR = 1.0).

The Spearman coefficient was used to estimate the correlation between the CS and duration of primary HIV infection.

All p values were 2-sided and considered significant if < 0.05 .

Results

The patients were mostly men (93%), and the probable mode of HIV infection was homosexual/bisexual contact in 79% of cases. The mean age was 31.7 years (± 7.7) and the mean duration of acute HIV-1 illness was 25.1 days (± 22.3). Eighty-one patients (32%) progressed to B category, 63 to C category (24%) and 54 to HIV-related death (21%), these categories not being mutually exclusive. The median follow-up for the entire cohort was 3.2 years [range: 0.12 - 10.6]. The median time to B category, to C category and death were 6.1 years [95% CI 5.1 - 7.1], 7.3 years [95% CI 6.7 - 8.0], and 8.6 years [95% CI 7.3 - 9.8] respectively.

Table 1 shows the median time of progression to B category according to symptoms and signs at acute HIV-1 infection. Oral candidiasis, which occurred in 37 (14%) patients, was the strongest predictor with a median time of 3.9 years compared with 6.6 years for patients without this condition ($p=0.0002$), and with an adjusted HR of 2.75 [95% CI 1.45 - 5.23, $p=0.002$] (HR adjusted for centre, age, duration of acute HIV-1 illness, year of infection, zidovudine administration and other symptoms and signs). Lethargy was also associated with progression to the B category with an adjusted HR of 1.94 [95% CI 1.08-3.51, $p=0.02$]

The symptoms and signs reported in Table 1 were candidate predictors for the additive CS. The most parsimonious discriminating CS was composed of: fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$, skin rash, lethargy, oral candidiasis, pharyngitis/sore throat, and diarrhea. It ranged from 0 to 6 and was stratified as 0, 1-2, 3-4, 5-6 (from absence to high score). Table 2 shows the adjusted HR for each outcome by CS strata. Patients with a CS of moderate (3-4) to high (5-6) severity were at higher HR of progression to B category, but only patients with a CS of high severity were at higher risk of progression to C category and death.

The risk of progression to B category, C category and death at 3,5 and 7 years per CS strata are reported in Table 3.

Because of a high correlation ($r=0.62$, $p<0.001$), the combination of the duration and the CS did not bring additive prognostic information either on Kaplan-Meier or Cox regression analyses compared to the CS only (data not shown)

Discussion

Our aim was to investigate the association between type, number and duration of symptoms and signs reported at acute HIV-1 illness with disease progression and survival.

Specific features of acute HIV-1 illness previously associated with disease progression were only rash and fever [2,5], possibly because they were easy to detect, and also because these studies were done early in the AIDS epidemic when descriptions of acute HIV-1 illness were less detailed. These findings were not confirmed in the present study because of the high correlation between symptoms, with oral candidiasis as the strongest predictor after adjustment.

The results suggest a dose-response relationship between the number of symptoms and signs at acute infection and the prognosis, since the highest rate of progression and death was found in patients with the highest clinical score. A significant HR for category B disease was observed in those patients with at least 3 symptoms or signs. For category C disease and death, a significant HR was observed in those with at least 5 symptoms or signs, suggesting that the most severe acute illnesses only predict advanced disease. The HR observed between patients in extreme categories (0 versus 5-6) is less than observed in previous studies [1,2,4,5]. This could be explained by a

different study population but also by previous investigators having considered all symptomatic patients in the same group [4,5] and by different adjustments on confounders. Perhaps most importantly, 47% of our patients had been infected after 1992, meaning that they were more susceptible to receive antiretroviral therapy, which could decrease the prognostic impact of the severity of the acute HIV-1 illness.

The pathogenetic factors which govern the severity and duration of acute illness at seroconversion are unclear. A severe acute illness could be due to infection with HIV that escapes CD8+ cell control and destroys CD4+ cells because a high level of replication [19,20]. The CD4+ count, performed within 2 weeks of infection in 112 of our patients, and the HIV RNA serum level, performed among 30 patients (median time from onset of acute illness: 17.0 days), correlated both with the CS ($r = -0.20$, $p=0.03$ for CD4+, and $r = 0.44$, $p=0.01$ for HIV RNA serum level). These observations complement studies reporting a significant predictive value for low CD4+ cell count [5,20] and for a high viral load [21] at seroconversion. Other factors such as host genetics [22-24], HIV phenotype [25], cytotoxic immune response [26,27], and HIV-1 dynamics [28], could affect the clinical expression of seroconversion and the subsequent prognosis. The level of CD4+ cells before seroconversion has been associated with rate of disease progression [29]; in this study patients with high CD4+ level before seroconversion tended to keep their high CD4+ level afterwards and progressed more slowly. Further investigations should explore in detail the effect of immunological background on the spectrum of acute HIV-1 illness.

The oral cavity is an important target of HIV-1 infection. A diagnosis of acute HIV-1 infection is suggested by oral candidiasis and/or sore throat/pharyngitis associated with a skin rash and/or fever. Oral candidiasis is a strong predictor of disease

progression. Finally, the first category B disease occurred in the mouth in 67 (80%) patients (oral candidiasis n=58, hairy leukoplakia, n=9).

We must consider some limitations of this study. The results cannot be generalized to the whole population newly infected by HIV-1 because enrollment in the study cohorts was based on a voluntary decision. Also living far way from large cities and/or university medical center can be a factor in the lack of recruitment of other symptomatic HIV-1 seroconverters. Persons not considering themselves at risk of HIV-1 infection or less aware of their health status could be also underrepresented in the study population. Thus, these findings can be most appropriately compared to results provided by similar cohorts.

The survival analyses could be biased because of the T0 determination being less accurate for the asymptomatic seroconverters. Symptomatic seroconverters, because of their symptoms, had an incentive to be retested sooner than they would have been had they remained asymptomatic, thus decreasing the average interval between the last negative test and the first positive one. To estimate this bias, we conducted a second survival analysis. Asymptomatic patients were retested on average 180 days after the previous (HIV-1-negative) test and the symptomatic patients on average on 140 days after the previous (HIV-1-negative) test. We assumed that if they had been symptomatic, the asymptomatic patients would have been tested on average 40 days sooner than they in fact were. We therefore, added 40 days to the follow-up of symptomatic patients included on the basis of the criterion #3 (n=65). The results obtained after this survival calculation did not differ from the results reported in table 3 (data not shown). This result is in accord with the statement of Brookmeyer and Gail [30] who wrote that the bias resulting from midpoint imputation in case of doubly censored data is negligible

when the period during which seroconversion occurred is less than one year, which was the #3 inclusion criteria.

Another limitation is that patients with severe symptomatic seroconversion may have been followed up more closely, leading to an earlier detection of outcomes (detection bias). This bias could lead to an overestimate of the difference between the sickest patients (CS=5-6) and those with mild disease (CS=0 or CS=1-2). This bias is difficult to control for because even with a standardized six-monthly follow-up, any complication occurring between medical examinations could be more accurately reported for severe events which required hospitalization. We do not know the quantity of medical resources used between each assessment, which could help estimate the likelihood of a detection bias having affected our results. Nevertheless, the various rates of disease progression by acute HIV-1 illness severity observed in our study are compatible with available data on viral load and progression [31].

Finally, we have limited the study to the symptoms and signs reported with a frequency above 10%, as potential predictors. Univariate analysis showed that supraclavicular adenopathy (6 cases), oesophagitis (4 cases) and encephalitis (3 cases) were associated with faster progression (data not presented). However, we believe that they are too uncommon at the time of the primary HIV disease to be part of a prognostic clinical score which we wanted to keep short and build with the most common symptoms possible.

In summary, prognosis varied among symptomatic HIV seroconverters. Oral candidiasis during acute HIV-1 infection was the sign most strongly associated with a rapid disease progression. A dose-response relationship was found between the number of symptoms and signs reported at the time of acute HIV-1 illness and disease

progression and death. The clinical score that we have attempted to produce could be a helpful clinical tool in determining prognosis and in deciding about the early use of therapy when viral load determinations are not available. Patients at greatest risk of progression should be monitored closely, as they are more likely to require antiretroviral and prophylactic therapies and would have more to gain from the early initiation of treatment [15, 32].

Acknowledgments: we are indebted to the patients and to: the physicians who participated in the study: B. Anderson, D. Baker, A. Beveridge, M. Bloch, N. Doong, C. Duncombe, R. Finlayson, V. Furner, B. Genn, J. Gold, J. Kidd, R. McFarlane, M. McMurchie, A. McNulty, H. Michelmore, A. Pethebridge, D. Quan, and M. Robertson (medical practitioners, Sydney, Australia); the late B. Tindall (St. Vincent's Hospital, Sydney); J. Kaldor (National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, Sydney); J.F. Balavoine, A. Christina, C. Junet, V. Sendersky, J. Wintsch (medical practitioners, Geneva, Switzerland); the investigators who participated in the controlled trial of zidovudine in primary HIV infection (see authors and appendix of reference 15); R. Beaulieu (Hôtel-Dieu de Montréal) for his helpful comments; R. Gaudet (University of Montreal, Montreal) and S. Robillard (Research Center, Hôtel-Dieu de Montréal) for technical assistance.

References

1. Pedersen C, Lindhart BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989; **299**:154-157.
2. Schechter MT, Craib KJP, Le TN, et al. Susceptibility to AIDS progression appears early in HIV infection. *AIDS* 1990; **4**:185-190.
3. Sinicco A, Fora R, Sciandra M, Lucchini A, Caramello P, Giannini P. Risk of developing AIDS after primary acute-HIV infection. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1993; **6**:575-581.
4. Dorrucchi M, Rezza G, Vlahov D, Pezzotti P, Sinicco A, Nicolosi A, *et al.* Clinical characteristics and prognostic value of acute retroviral syndrome among injecting drug users. *AIDS* 1995; **9**:597-604.
5. Keet IPM, Krijnen P, Koot M, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 1993; **7**:51-57.
6. Lindback S, Brostrom C, Karlsson A, Gaines H. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate the progression to CDC stage IV disease, CD4 count below $200 \times 10^6/l$, AIDS, and death from AIDS? *BMJ* 1994; **309**:1535-1537.

7. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; **41(RR-17)**:1-19.
8. Rabeneck L, Crane M,, Risser JMH, Lacke CE, Wray NP. A simple clinical staging system that predict progression to AIDS using CD4 count, oral thrush, and night sweats. *J Gen Intern Med* 1993; **8**:5-9.
9. Lifson AR, Hilton JF, Westenhouse JL, et al. Time from HIV seroconversion to oral candidiasis or hairy leukoplakia among homosexual and bisexual men enrolled in three prospective cohorts. *AIDS* 1994; **8**:73-79.
10. Greenspan D, Greenspan JS, Overby G, et al. Risk factors for rapid progression from hairy leukoplakia to AIDS: a nested case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; **4**:652-658.
11. Sydney AIDS study group: the Sydney AIDS project. *Med J Aust* 1984; **141**:569-573.
12. Veugelers PJ, Page KA, Tindall B, et al. Determinants of HIV disease progression among homosexual men registered in the tricontinental seroconverters study. *Am J Epidemiol* 1994; **140**:748-758.

13. Vanhems P, Allard R, Cooper DA, et al. Acute HIV-1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive? *Clin Infect Dis* 1997; **24**:965-970.
14. Ledergerber B, von Overbeck J, Egger M, Luthy R. The Swiss HIV cohort study: rationale, organization and selected baseline characteristics. *Sozial- und Präventivmedizin* 1994; **39**:387-394.
15. Kinloch-de Loës S, Hirschel BJ, Hoen B, et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; **333**:408-413.
16. Kaldor J, McDonald AM, Blummer CE et al. The acquired immunodeficiency syndrome in Australia: incidence 1982-1991. *Med J Aust* 1993; **158**:10-17.
17. Lee ET: Nonparametric methods for comparing survival distributions. In *Statistical methods for survival data analysis*. Edited by Lee ET. New-York: John Wiley & Sons; **1992**:104-130.
18. Lee ET: Identification of prognostic factors related to survival time. In *Statistical methods for survival data analysis*. Edited by Lee ET. New-York: John Wiley & Sons; **1992**:243-280.

19. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in human and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993; **168**:1490-501.
20. Zaunders J, Carr A, McNally L, Penny R, Cooper DA. Effect of primary HIV-1 infection on subsets of CD4+ and CD8+ T lymphocytes. *AIDS* 1995; **9**:561-566.
21. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantification of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; **122**:573-579.
22. Amadori A, Zamarchi R, De Silvestro G, et al. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nature Med* 1995; **1**:1279-1283.
23. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nature Med* 1996; **2**:405-411.
24. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. *Science* 1996; **273**:1856-1862.

25. Nielsen C, Pedersen C, Lundgren JD, Gerstoft. Biological properties of HIV isolates in primary HIV infection: consequences for the subsequent course of infection. *AIDS* 1993; **7**:1035-1040.
26. Safrit JT, Koup RA. The immunology of primary HIV infection: which immune response control HIV replication? *Curr Opin Immunol* 1995; **7**:456-461.
27. Zinkernagel RM. Are HIV-specific CTL responses salutary or pathogenic? *Curr Opin Immunol* 1995; **7**:462-470.
28. Phillips AN. Reduction of HIV concentration during acute infection: independence from a specific immune response. *Science* 1996; **271**:497-499.
29. Galai N, Munoz A, Chen K, Carey VJ, Chmiel J, Zhou SY. Tracking of markers and onset of disease among HIV-1 seroconverters. *Stat Med* 1993; **12**:2133-2145.
30. Brookmeyer R, Gail MH. The incubation period distribution. In: *AIDS epidemiology: a quantitative approach*. New York: Oxford University Press; **1994**: 82-112.
31. Mellors JW, Rinaldo Jr. CR, Gupta P. et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* **1996**; **272**:1167-1170.

32. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995;**333**:450-451.

Table 1. Symptoms and signs at the time of acute HIV-1 illness associated with the first category B disease.

Symptoms and signs*		N	Median time [†] (years) to the	p
			first category B disease (95% CI) [‡]	
Diarrhoea	no	209	6.4 (5.7-7.0)	0.05
	yes	50	4.6 (3.0-6.1)	
Abdominal pain	no	217	6.2 (5.3-7.0)	0.01
	yes	42	4.2 (1.1-7.2)	
Fever $\geq 38^{\circ}$ C	no	91	6.8 (5.8-7.7)	0.03
	yes	168	5.1 (4.0-6.2)	
Night sweats	no	211	6.1 (5.7-6.7)	0.05
	yes	48	4.3 (3.0-5.7)	
Lethargy	no	116	7.0 (6.1-8.0)	0.008
	yes	143	5.1 (4.2-6.0)	
Skin rash	no	136	6.8 (5.8-7.8)	0.004
	yes	123	4.6 (3.2-5.9)	

Table 1. Symptoms and signs at the time of acute HIV-1 illness associated with the first category B disease (continued).

Symptoms and signs*		N	Median time [†] (years) to the first category B disease (95% CI) [‡]	p value [§]
Pharyngitis/sore throat	no	163	6.6 (5.6-7.2)	0.11
	yes	96	5.1 (4.6-5.6)	
Odynophagia	no	198	6.2 (5.6-6.7)	0.01
	yes	61	5.1 (3.1-7.1)	
Oral candidiasis	no	222	6.6 (6.0-7.1)	0.0002
	yes	37	3.9 (2.2-5.5)	
None of above symptoms	no	52	7.2 (6.3-8.1)	
≥1 of above symptoms	yes	207	5.5 (4.5-6.4)	0.04

Note to table 1:

* The symptoms and signs reported here were listed extensively in reference 13. In the present article we report the symptoms/signs with the highest association with the first category B disease (results for other symptoms/signs available to the first author).

[†] Kaplan-Meier method.

[‡] CI: Confidence interval.

[§] Generalized Wilcoxon test.

Table 2. Adjusted hazard ratio (HR) of category B disease, category C disease and death by clinical score of acute HIV-1 disease severity.

Score	Severity	N	HR of category B disease			HR of category C disease			HR of death		
			HR ^{*†}	95% CI	p value	HR [†]	95% CI	p value	HR [§]	95% CI	p value
0	-	52	1.00			1.00			1.00		
1-2	low	77	1.26	0.66 - 2.38	0.47	0.95	0.47-1.89	0.98	1.34	0.57-3.15	0.49
3-4	moderate	102	1.39	1.01 - 1.92	0.03	1.10	0.78-1.55	0.58	1.34	0.93-1.93	0.11
5-6	high	28	1.80	1.34 - 2.40	0.0001	1.37	1.01-1.89	0.04	2.05	1.27-3.32	0.003

Note to table 2:

* Each stratum was compared to the reference stratum (clinical score = 0)

† Adjusted for centre, age, year of infection, zidovudine at acute HIV-1 disease.

‡ Adjusted for centre, age, year of infection, zidovudine before category C disease.

§ Adjusted for centre, age, year of infection, zidovudine use at anytime, use of secondary *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis.

Table 3. Risk of progression to category B disease, category C disease and death by clinical score (n=259).

Clinical presentation	Category B disease				p value [†]
	Median time* (years)	at 3 years	at 5 years	at 7 years	
Asymptomatic (n=52)	7.1	11 %	22 %	49 %	
Score = 1-2 (n=77)	6.1	15 %	34 %	56 %	
Score = 3-4 (n=102)	6.1	13 %	45 %	74 %	
Score = 5-6 (n=28)	2.8	52 %	81 %	100 %	0.0008
Category C disease					
	Median time (years)	at 3 years	at 5 years	at 7 years	
Asymptomatic	7.6	2 %	18 %	37 %	
Score = 1-2	7.3	12 %	31 %	35 %	
Score = 3-4	6.7	5 %	37 %	50 %	
Score = 5-6	4.4	26 %	54 %	85 %	0.03
Death					
	Median time (years)	at 3 years	at 5 years	at 7 years	
Asymptomatic	8.2	0 %	9 %	17 %	
Score = 1-2	NC [†]	3 %	13 %	37 %	
Score = 3-4	7.6	3 %	13 %	42 %	
Score = 5-6	5.5	13 %	23 %	77 %	0.03

Note to table 3:

[#] Cumulative progression to category B disease, category C disease and death using the Kaplan-Meier survival analysis.

[†] Generalized Wilcoxon test used to compare the survival distributions by clinical presentation.

[‡] NC: median not calculable because less than 50% of patients have presented the event during the follow-up.

Chapitre 6

Discussion et conclusions

L'objectif général de cette thèse était de décrire la primo-infection par le VIH et d'étudier son association avec la progression de la maladie. Ce travail s'est effectué en 4 étapes qui répondaient chacune à un objectif précis: 1) produire une revue critique de la primo-infection par le VIH-1 (chapitre 2), 2) décrire ce syndrome à partir de données originales (chapitre 3), 3) identifier des facteurs de symptôme et de signes (chapitre 4) et 5) analyser l'association entre la primo-infection et la progression de la maladie et le décès (chapitre 5). La discussion qui suit rassemble à la fois des réflexions personnelles et une discussion sur les résultats obtenus en mettant l'accent sur les aspects épidémiologiques et méthodologiques.

1. Discussion du chapitre 2

La recension des écrits (chapitre 2) appelle quelques commentaires. La publication de cette synthèse confirme son utilité bien qu'il ne s'agisse pas d'analyse de données originales. Cette démarche initiale nous a été essentielle pour la construction du questionnaire et la discussion des résultats qui ont suivi. De plus, sa publication a un but pédagogique en rapportant une vision globale du sujet.

À la lecture des articles, il est apparu que l'infection à VIH est un exemple intéressant d'une tendance de l'épidémiologie clinique actuelle où se mêlent des données d'origines multiples. On retrouve, dans des modèles de survie, à la fois l'âge, le sexe, le comportement sexuel des patients, analysés avec leur typage HLA et le phénotype du virus. Les progrès spectaculaires de la biologie moléculaire et l'accessibilité des résultats permettent maintenant aux épidémiologistes cliniques d'augmenter considérablement le nombre et le type de variables indépendantes. Cette démarche devient peu à peu une spécialité (l'épidémiologie moléculaire) (1) mais l'interprétation des résultats ne peut se faire qu'avec l'aide des biologistes. Il est probable que le champ de l'épidémiologie moléculaire va s'accroître au fur et à mesure que la technologie va progresser. L'infection à VIH en est un bon exemple dans le domaine des maladies

infectieuses mais d'autres domaines médicaux comme les maladies cardio-vasculaires ou les maladies cancéreuses se prêtent aussi à ce type d'approche (1).

2. Discussion du chapitre 3

Nous allons dans un premier temps discuter les résultats puis aborder les limites de cette étude.

2.1 Discussion des résultats

La description de la primo-infection a permis de confirmer que le tableau clinique était plus varié que précédemment décrit. Les patients peuvent être diagnostiqués et doivent l'être dès ce stade. Cette étude répond à un des premiers objectifs de l'épidémiologie clinique proposés par Jenicek (2) en contribuant à une meilleure identification des cas par l'examen détaillé du spectre des symptômes et des signes d'un problème de santé. L'originalité de cette étude descriptive réside dans la liste exhaustive de symptômes et signes étudiés et dans l'effectif de patients le plus important jamais étudié.

D'après nos résultats, il apparaît clairement que la primo-infection a un tableau clinique hétérogène. Cette constatation soulève trois questions essentielles: 1) Pourquoi certains patients présentent-ils des symptômes alors que d'autres non? 2) Pourquoi le tableau clinique est-il hétérogène chez les patients symptomatiques? 3) Quelle est l'influence des différentes présentations sur le cours de la maladie?

Les facteurs impliqués lors d'une primo-infection symptomatique peuvent être reliés à la fois au virus et à l'hôte. L'environnement peut aussi jouer un rôle mais il n'a pas été investigué jusqu'à ce jour. L'expression clinique de la primo-infection peut être reliée au type de virus (facteur qualitatif) et à la taille de l'inoculum infectant (facteur quantitatif).

Certaines souches virales caractérisées par leur génotype ou leur phénotype ont été associées à une progression plus rapide de la maladie mais il n'a pas encore été démontré que ces souches entraînent une primo-infection à VIH-1 symptomatique ou d'une plus grande sévérité. Certains cas rapportés dans la littérature plaident pour une plus grande sévérité lorsque la souche infectante est résistante à la zidovudine (3,4) et/ou est

inductrice de syncytia (5,6) mais ces résultats ont été obtenus le plus souvent sans groupe de patients témoins. Par ailleurs, le virus présente des mutations qui apparaissent spontanément lors des cycles de réplication et ce, indépendamment de l'administration de médicaments. Les résultats sont discordants quant à une activité cytopathique initiale plus élevée pour les souches infectantes d'emblée résistantes aux antirétroviraux (7,8). L'incidence des séroconversions symptomatiques ou asymptomatiques selon le type de souche est aujourd'hui inconnue et devra être déterminée.

En corollaire de propriétés structurales du virus, certaines souches présentent un tropisme cellulaire et d'organe particulier (9). Il a été clairement mis en évidence que certaines souches virales migrent préférentiellement vers le système nerveux central (9,10). Néanmoins, le tropisme d'organe n'a pas encore été associé précisément aux différents tableaux cliniques de la primo-infection ou à l'absence de toute manifestation clinique. Finalement il est aussi possible que seulement certaines souches de VIH aient la propriété de se lier au récepteur des chémokines (11-13). Les déterminants de cette particularité sont encore à isoler.

La taille de l'inoculum viral pourrait aussi influencer la symptomatologie (14). D'une manière simple on pourrait imaginer que plus l'inoculum est important plus la symptomatologie sera sévère. Cette hypothèse suggérerait un effet seuil à partir duquel la personne devient infectée (1er seuil) puis présente des symptômes (2ème seuil) (15); ces deux seuils correspondraient à différents niveaux de réponses immunes. Le premier seuil étant lié à un échec de la réponse immune initiale. Le deuxième seuil étant lié à un contrôle partiel (absence de symptômes) ou l'absence de contrôle (présence de symptômes) de la dissémination virale. Cette hypothèse d'un effet seuil s'oppose à un effet lié à la loi du tout ou rien; c'est-à-dire que l'infection, les symptômes et la dissémination virale seraient déterminés dès l'infection quelle que soit la taille de l'inoculum. La charge virale dans les premières semaines après l'infection pourrait donner une idée de la quantité de virus qui a infecté le patient, bien que cette mesure ne reflète que le taux viral sérique. De plus, puisqu'il existe des souches de virus ayant des effets pathogènes différents, on ignore si une infection avec une grande quantité de virus moins pathogène est associée à un pronostic différent par rapport à une infection avec moins de virus mais plus pathogène. On sait que le virus est séquestré rapidement dans les ganglions lymphatiques mais on ignore si cette séquestration est liée à sa quantité. Il

est donc difficile de mettre en parallèle le cheminement du virus dès son entrée dans l'organisme et la symptomatologie de la primo-infection.

La période précédant les symptômes pourrait être déterminante pour l'établissement de l'infection chez l'hôte mais des raisons pratiques limitent les analyses à cette étape. On peut imaginer que si tous les virions ont un tropisme égal pour le récepteur des chémokines, plus le nombre de virions sera grand, moins bon sera le pronostic. Une récente étude a montré que le rôle protecteur de la délétion pour le récepteur CCR5 influence moins la progression de la maladie que le phénotype du virus (16).

Des facteurs liés à l'hôte interviennent probablement dans l'expression clinique de la séroconversion. La présence de pathologies préexistantes à l'infection, comme l'hépatite virale C (17), la présence d'ulcérations génitales (18), le mode d'acquisition du VIH-1 (19,20), l'âge (21), le bagage immunologique (22) et la réponse immune initiale du patient (23) sont probablement impliqués à des degrés divers dans les mécanismes pathogéniques de la primo-infection. Prouver ces différentes hypothèses implique la mise sur pied d'études d'envergure dans 4 groupes de personnes distinctes: une population jamais exposée au VIH, une population exposée au VIH mais non infectée, une population infectée par le VIH mais sans symptômes au moment de la primo-infection et une population infectée avec le VIH ayant présentée des symptômes au moment de la primo-infection. Devant les difficultés de mise en place de telles études, la mise au point de modèles animaux est une alternative qui doit être développée.

Un autre facteur lié à l'hôte est la présence du récepteur pour les chémokines. Depuis l'obtention de nos résultats, une découverte importante a été faite concernant la capacité du virus de pénétrer dans les lymphocytes. En effet, la présence de la molécule CD4 n'est pas le seul récepteur nécessaire à l'entrée du virus dans la cellule mais un autre co-récepteur est aussi impliqué. Il s'agit d'un récepteur membranaire pour les chémokines (CXCR5) qui est voisin du récepteur CD4 (11-13). De cette découverte est née l'hypothèse qu'une altération de ce récepteur liée à des mutations du gène codant pour cette protéine pourrait réduire l'infectivité du VIH à cause d'une diminution de la réceptivité de l'hôte. Cette avenue de recherche fut investiguée récemment et il a été montré que la présence d'une délétion hétérozygote pour ce gène (chromosome 3p21) était associée à une survie plus longue chez les patients présentant un SIDA (13).

Finalement, la progression de la maladie a été plus lente chez les patients hétérozygotes pour la délétion du gène que chez les individus homozygotes pour le gène normal (13). Cette découverte permet de mieux comprendre l'hétérogénéité de la progression de la maladie entre les patients. Dans notre étude, il aurait été très intéressant de comparer le génotype des patients concernant le gène qui code pour le récepteur du CK-CCR5 afin de savoir si l'hétérogénéité de la présentation clinique était associée au génotype.

La détection précoce de l'infection par le VIH est un élément essentiel lors de l'élaboration de programmes de prévention de l'infection et de réduction de l'épidémie. En effet la charge virale est extrêmement élevée au moment de la primo-infection par le VIH suggérant que le risque de transmission est lui aussi majeur. Si l'on considère les personnes utilisant des drogues par voie intraveineuses, on comprend aisément que si la seringue a été partagée avec une personne présentant des symptômes de primo-infection, la personne utilisatrice suivante risque de s'injecter un inoculum massif de virus. Le risque d'infection est alors maximal et, de surcroît, avec une forte quantité de virus. Il est alors possible, mais peu de résultats ont été jusqu'à maintenant rapportés, que la symptomatologie de la primo-infection soit plus sévère et que la progression de la maladie soit plus rapide. On peut être tenté de suggérer ce même type d'hypothèse lors de la transmission sexuelle mais les données sont encore plus restreintes. En effet, il n'existe pas toujours une corrélation directe entre le taux de virus dans le sang et celui retrouvé dans le sperme ou les muqueuses génitale et anale. Il apparaît donc comme fondamental que les initiatives de santé publique proposées pour réduire la propagation du virus tiennent compte de la prévalence des personnes en phase de primo-infection dans la population générale ou au moins dans les populations à comportements à risque. Une collaboration étroite entre cliniciens et acteurs de santé publique est essentielle. Une telle démarche devrait être par exemple proposée en priorité dans le cadre de cliniques de maladies sexuellement transmissibles, dans les pays développés comme dans les pays en voie de développement, puisque les taux d'incidence des maladies transmises sexuellement restent hauts et peuvent être considérés comme un indicateur de la prise de risque dans la population.

2.2 Les limites de l'étude descriptive (chapitre 3)

La description de la primo-infection par le VIH peut-elle avoir été biaisée? Nous allons maintenant envisager les différents biais pouvant avoir affecté les résultats.

2.2.1 Existe-t-il un biais de sélection?

Répondre par non signifierait une population totalement représentative de la population présentant une primo-infection à VIH. Ce point a été évoqué dans l'introduction de cette thèse. Il est probable que ce sont les personnes se sentant le plus à risque de contracter le VIH qui ont été incluses dans les différentes cohortes. La description de la primo-infection, qui est rapportée ici, ne peut s'appliquer qu'à ce type de population et sa généralisation aux personnes s'estimant moins exposées au VIH-1 ne peut pas être faite rigoureusement. Les populations étudiées dans cette thèse ont à la fois des particularités dans l'espace et dans le temps.

2.2.1.1 Les particularité dans l'espace (ou géographiques)

Nous avons analysé conjointement des patients européens et australiens. Il est clair que ces deux populations diffèrent par leur sexe, leur facteurs de risques et leur mode de recrutement. Une analyse par sous-groupe stratifiée par centre n'a pas détecté de différence. Par exemple, les symptômes et les signes était identiques chez les patients homosexuels de Genève et de Sydney. La souche virale qui infecte les patients des pays industrialisés est de type B (24). Nous devons donc supposer que c'est cette souche qui a infecté tous nos patients. Cela ne préjuge pas de la prévalence de souches infectantes induisant la formation de syncytia qui est liée au phénotype viral et ne correspond pas à une distribution géographique particulière.

Le mode de recrutement des patients (cliniques privées et centre hospitalier à Sydney et principalement centres hospitaliers en Europe) pourrait avoir biaisé les résultats dans le sens d'une proportion plus élevée de patients plus sévèrement atteints en Europe. Néanmoins, le but de l'étude n'était pas de comparer les patients selon le centre d'investigation mais de les regrouper afin d'avoir le maximum d'information disponible. Liée au centre, la pratique médicale peut aussi avoir joué un rôle, ainsi que l'habileté des médecins à poser le diagnostic qui peut différer entre les 2 continents. Veugelers et coll.

(25) ont étudié la progression vers le SIDA de patients ayant séroconverti à Amsterdam, San Francisco, Sydney, et Vancouver. Ils ont pu montrer que le délai de progression vers le SIDA était le même. Ces résultats confirment que le lieu où les patients sont traités influence peu le pronostic, du moins dans les pays industrialisés.

2.2.1.2 L'effet du temps.

Il est naturel de croire que le temps ait influencé à la fois le mode de présentation de la maladie et l'habileté des médecins à diagnostiquer les patients. Après la description des premiers cas, notamment en Australie, un travail de collaboration entre les médecins et les associations de patients a permis une diffusion importante de l'information. Aussi, les groupes de personnes à risque ont été informés sur l'existence de symptômes au moment de l'infection par le VIH. Cela a probablement permis aux personnes de consulter plus précocement en cas de suspicion diagnostique. De leur côté, les médecins ont peu à peu été plus en alerte et ont recherché les signes de primo-infection avec plus d'attention. Compte-tenu de la description initiale du syndrome de primo-infection en Australie, les médecins européens ont peut-être commencé à évoquer le diagnostic avec un certain retard. Toutefois ce biais peut n'avoir qu'un impact relatif puisque le recrutement des patients dans la cohorte suisse (Février 1988) a été différé par rapport à l'Australie (Février 1984).

2.2.2 Existe-t-il un biais de détection?

Nous avons déjà évoqué ce biais potentiel, et il est possible que seuls les cas les plus sévères aient été diagnostiqués. Toutefois, plus de 50% des patients recrutés dans la cohorte australienne étaient des patients séronégatifs pour le VIH-1. Ils étaient alors suivis sur une base semestrielle au minimum. Ainsi les cas sévères et les cas peu sévères avaient la même probabilité d'être dans l'étude. En effet, l'inclusion dans cette cohorte ne préjugait pas d'une séroconversion symptomatique ou non. Le suivi des patients était similaire que ceux-ci aient séroconverti ou non et les critères d'inclusion des patients ne semblaient pas avoir biaisé le recrutement car cela voudrait dire qu'il existerait des facteurs de risques liés à l'apparition d'une séroconversion symptomatique au sein des critères d'exclusion. Dans l'état des connaissances de l'époque et actuelles rien de tel n'a encore été démontré.

Une fois les patients inclus, avaient-ils la même probabilité d'être détectés en cas de séroconversion symptomatique? La confirmation d'une séroconversion symptomatique fait appel à la fois au patient et au médecin. Il est possible que des symptômes mineurs aient échappé au patient mais l'entretien orienté du médecin peut aider le patient à se souvenir de l'épisode aigu. En revanche, en cas de symptômes plus sévères l'information viendra plus spontanément du patient et sera confirmée par le médecin. On peut donc estimer que les patients peu symptomatiques peuvent avoir présenté une probabilité moindre d'être détectés que les patients très symptomatiques. Pourtant on retrouve dans notre population de nombreux patients qui ont présenté une primo-infection peu sévère. Il semble donc que le biais de détection, bien qu'il ne puisse être éliminé totalement, soit relativement faible. En ce qui concerne les méthodes de diagnostic biologiques courantes, il n'y a pas eu de nouveautés techniques majeures au cours de l'étude qui auraient pu influencer le moment du diagnostic.

2.2.3 Existe-t-il un problème de puissance statistique?

Nous avons montré que, dans notre échantillon, la durée des symptômes était la même selon le sexe, mais il est possible que le faible nombre de femmes ne permette pas de détecter une différence. Idéalement, il aurait fallu 2 groupes équilibrés de 156 patients pour détecter une différence de 5 jours entre les hommes et les femmes pour un seuil de α de 5% et une puissance de 80%. Les patients ayant acquis le VIH par des relations homosexuelles ont une durée de symptômes identique aux patients infectés d'une autre manière. Là aussi, le déséquilibre de l'échantillon en faveur des patients homosexuels peut avoir masqué une différence par manque de puissance statistique.

Au total, le biais qui nous semble avoir affecté le plus les résultats est le biais de détection en faveur d'une plus grande proportion de cas présentant une symptomatologie sévère. Par ailleurs la faible proportion de femmes ainsi que de patients non homosexuels limite la puissance statistique à des fins de comparaisons.

3. Discussion du chapitre 4

3.1 Discussion des résultats

Le regroupement des symptômes et des signes rapportés au cours de la primo-infection (chapitre 5) complète la description du chapitre 4 en explorant plus en détail les relations qui existent entre les symptômes et les signes. La méthode multivariée utilisée a été l'analyse factorielle. Celle-ci, en tenant compte des corrélations entre les variables (ici les symptômes et les signes de la primo-infection), isole des facteurs constitués de variables intercorrélées. Des hypothèses peuvent alors être avancées sur les raisons et mécanismes impliqués dans le regroupement des variables.

L'analyse qui a permis d'isoler 8 facteurs (voir chapitre 5) suggère au moins 2 hypothèses qui pourraient expliquer les regroupements des symptômes et des signes: 1) la manière dont l'examen clinique est pratiqué par le médecin traitant; 2) un mécanisme pathogénique commun.

La conduite de l'examen clinique peut expliquer les différents groupes de symptômes et signes observés. L'examen se fait le plus souvent par système ou par organe après un interrogatoire orienté. Ainsi les groupements qui ont émergé ne correspondent pas à ceux qui auraient pu être créés artificiellement par la façon dont l'examen physique est habituellement fait, ce qui alors suggère l'hypothèse de mécanismes pathogéniques communs.

Si l'on se réfère à la littérature concernant les mécanismes pathogéniques présents au moment de la primo-infection et leur expression clinique, les regroupements de symptômes et signes que nous avons obtenus sont cohérents. Il aurait été intéressant de pouvoir procéder à une analyse similaire après stratification sur certaines variables démographiques (âge, sexe, facteur de risque) ou selon la souche virale infectante et même la présence du récepteur CC-CKR5. De telles analyses nécessiteraient un échantillon plus important de patients car l'analyse factorielle ne peut être effectuée sur de petits groupes d'individus.

3.2 Discussion méthodologique

L'analyse factorielle est une méthode d'analyse descriptive multivariée. Cette technique a été très utilisée dans des études psychosociales, les études de comportement ainsi que pour la validation de certaines échelles. L'analyse factorielle permet de mettre en évidence des variables que l'on pourrait qualifier de "cachées" ou "latentes", les facteurs, qui pourraient expliquer les corrélations entre variables. Ainsi, par exemple, l'analyse factorielle d'items concernant la qualité de vie pourrait identifier des facteurs décrivant la douleur physique (facteur constitué par exemple de 4 items), la douleur morale (facteur constitué par exemple de 5 autres items), la dépendance, la dépression, etc. L'analyse factorielle permet donc de générer des variables cachées ou latentes qui ne pourraient pas émerger autrement si ce n'est par l'intuition du chercheur.

Si l'on compare l'analyse factorielle à l'analyse en composante principale (ACP), cette dernière aurait été moins informative pour les raisons suivantes:

- 1) L'ACP a pour but de réduire les dimensions sans pour autant suggérer des variables latentes.
- 2) L'ACP ne permet pas d'obtenir des facteurs indépendants alors que l'analyse factorielle le permet après rotation orthogonale.
- 3) L'ACP permet le regroupement des variables mais en tenant compte à la fois de leur variance propre et de leur variance commune alors que l'analyse factorielle ne tient compte que de la variance commune entre les variables.

Au total l'ACP peut être considérée comme une étape préliminaire à l'analyse factorielle puisqu'elle estime approximativement les facteurs d'une analyse factorielle.

D'autres méthodes de regroupement ont été utilisées avant de décider de retenir l'analyse factorielle, notamment la méthode de classification automatique (*cluster analysis*) utilisant les mesures de dissimilarités. Le but des analyses en cluster est de dégager des groupes homogènes de variables ce qui aurait eu pour but, dans le cas de notre étude, de pratiquer un découpage sémiologique de la présentation clinique de la primo-infection. La construction des clusters est basée sur la distance qui sépare 2 variables. Si les symptômes et les signes pouvaient être reproduits dans leur ensemble sur un plan, nous pourrions observer un nuage de points (1 point par symptôme). C'est la distance qui séparerait ces points qui permettrait alors le regroupement de certains points entre eux. Cette approche est séduisante dans le cas d'une description simple des

données basée seulement sur une partie de l'information; c'est-à-dire la distance séparant les points. En revanche l'analyse factorielle basée sur la corrélation entre les variables ainsi que l'élaboration d'un modèle linéaire permet la mise en évidence de variables latentes ou facteurs ce que ne produit pas l'analyse en clusters. Au demeurant, les résultats obtenus par cette dernière ont été légèrement différents. Les regroupements de symptômes observés semblaient reposer essentiellement sur la localisation anatomique, ce qui était prévisible compte-tenu de la finalité de l'analyse en cluster, et toute hypothèse pathogénique semblait difficile à avancer. C'est la raison pour laquelle nous avons décidé de retenir plutôt l'analyse factorielle. En corollaire du versant descriptif, cette méthode permet de réduire le nombre des données lorsque celles-ci sont nombreuses si on prévoit une analyse subséquente. Les variables regroupées par facteurs sont alors combinées linéairement sous forme de score qui peut ensuite être analysé dans des modèles prédictifs multivariés comme variable continue. Cette approche a été suggérée dans la littérature (26) et nous l'avons utilisée pour isoler les variables susceptibles d'être des prédicteurs de la progression de la maladie (chapitre 5).

4 Discussion du chapitre 5

4.1 Discussion des résultats

Les résultats de cette étude confirment l'importance pronostique de la primo-infection à VIH. Nous avons démontré que les patients symptomatiques progressent plus rapidement vers la première infection opportuniste, vers le SIDA et vers le décès.

Il est clair qu'une intervention thérapeutique à ce stade réduisant à la fois la réplication virale et les mécanismes immunopathogéniques mis en cause pourrait améliorer fortement le pronostic. Pourquoi la primo-infection à VIH a-t-elle une telle importance pronostique? Cette question est centrale et fait suite à la question concernant l'existence d'une séroconversion symptomatique (voir paragraphe 2.1). La réponse est encore inconnue mais certaines hypothèses peuvent être évoquées. La première est que la phase initiale de l'infection par le VIH entraîne à la fois un effet cytopathique viral majeur associé à des mécanismes immunologiques qui vont avoir des conséquences à long terme sur le cours de l'infection quels que soient les événements subséquents. Une autre hypothèse est que les perturbations biologiques initiales vont s'amplifier avec le

temps et entraîner une accélération de l'évolution. Il est difficile dans l'état actuel des connaissances de proposer clairement une séquence temporelle entre les manifestations cliniques et les événements biologiques. Des perturbations biologiques majeures entraînent-elles une symptomatologie sévère ou les manifestations cliniques initiales, reliées à des mécanismes inflammatoires et immunologiques non spécifiques, vont-elles faciliter la mise en route de processus pathogéniques qui vont accélérer la maladie? Les mécanismes impliqués dans l'évolution vers le SIDA et la baisse des CD4 restent encore débattus (27-30).

Les résultats obtenus permettent aussi de faire des suggestions concernant les population cibles qui pourraient bénéficier de traitement précoces. Il est clair qu'idéalement toutes les personnes diagnostiquées en phase de primo-infection devrait, à mon sens, bénéficier d'un traitement combiné antirétroviral. Dans les pays industrialisés, l'accès aux médicaments est, pour l'instant, relativement aisé. De plus le nombre de patients diagnostiqués en primo-infection reste peu élevé, il est donc raisonnable de penser que les médecins pourront traiter tous leurs patients. Toutefois, il est aussi possible que des choix stratégiques s'imposent dans l'avenir compte-tenu des coûts régulièrement croissant des soins. Si nos résultats sont confirmés, les patients ayant la symptomatologie la plus sévère devront bénéficier en priorité des traitements mis à disposition. Il pourrait s'agir de patients ayant soit une candidose orale au moment de la primo-infection soit plus de 5 signes cliniques. Pour les pays en voie de développement, ce choix stratégique est dramatiquement d'actualité. Il nous semble donc que les efforts de traitement concernant la primo-infection dans les pays du tiers-monde, doivent portés sur les patients dont la symptomatologie est la plus sévère. Au critère de choix des patients à traiter s'ajoute la question encore non élucidée de la durée du traitement. Si la réponse est "une durée indéterminée" pour les pays industrialisés, cela semble utopique pour les pays en voie de développement pour de multiples raisons (par exemple: le coût, la surveillance des effets secondaires, le nomadisme des populations, etc.). Il serait donc à la fois éthiquement et scientifiquement acceptable, me semble-t-il, de proposer des essais thérapeutiques d'une durée limitée dans le temps (de 6 à 12 mois) après le début des symptômes. Cette approche permettrait de réduire à la fois la répllication virale initiale, la vitesse de la progression de la maladie et la mortalité.

4.2 Discussion méthodologique

L'étude du pronostic et de la survie (chapitre 5) a permis de confirmer l'association entre la primo-infection et la progression de la maladie et le décès. Nous avons estimé la sévérité de la primo-infection d'après un score clinique constitué de l'addition de symptômes et de signes identifiés lors de l'analyse factorielle (chapitre 5) et prédicteurs après une analyse univariée. Nous avons rapporté les résultats de l'analyse selon la méthode de Kaplan-Meier et selon le modèle de régression de Cox car cette approche semblait plus satisfaisante que la régression logistique. La régression de Cox permet d'estimer le ratio de risque de survenue d'un événement dans un groupe de patients présentant un caractère particulier comparé à un groupe de patients ne présentant pas ce caractère. Ce modèle a l'avantage de pouvoir analyser des données qui contiennent des durées d'observation censurées et d'ajuster le ou les prédicteurs étudiés pour des variables de confusion. La régression logistique nécessite la survenue d'un événement dichotomique pendant une période donnée. Par exemple survenue du SIDA à 3 ans (oui ou non). Le codage de l'événement de cette manière provoque une diminution du nombre de patients analysables puisqu'on compare des patients ayant eu un SIDA dans un délai de 3 ans (groupe 1) à des patients suivis plus de 3 ans et n'ayant pas présenté de SIDA pendant cette période (groupe 2). Les patients suivis moins de 3 ans et n'ayant pas présenté de SIDA sont alors exclus de l'analyse.

Nous avons tenté d'analyser la valeur pronostique des symptômes alors que ceux-ci étaient combinés sous forme du score factoriel obtenu lors de l'analyse précédente. Nous avons 8 scores factoriels pouvant être inclus dans l'analyse utilisant le modèle de Cox. Nous nous sommes heurtés aux problèmes suivants:

1- La distribution du score: certains scores avaient une distribution unimodale, d'autres bimodale et d'autres encore moins caractérisable. Afin de faciliter l'analyse il a fallu essayer de normaliser cette variable par différentes transformations. Il est apparu que certains scores pouvaient être normalisés au moyen d'une transformation logarithmique, et d'autres au moyen d'une racine carrée. Il devenait alors de plus en plus difficile de rapporter les résultats et de les interpréter.

2- Il existait des discordances entre les résultats obtenus avec les variables incluses séparément dans le modèle et le score factoriel constitué de ces mêmes variables. La distribution dans la population de la variable seule et celle du score

factoriel sont différentes. Un exemple peut nous aider à mieux comprendre. Des patients avec de la fièvre avaient la variable fièvre codée 1 sinon codée 0 en cas d'absence de fièvre alors que tous les patients, y compris ceux qui n'avaient pas eu de fièvre, avaient un score factoriel différent de 0 concernant le facteur incluant la fièvre. L'explication statistique repose sur la variance commune des signes et symptômes mais l'explication clinique est difficile à trouver. Le score additif que nous avons utilisé est plus simple et soulève moins d'interrogations méthodologiques.

4.3 Limites statistiques de l'étude

Quels sont les facteurs qui auraient pu altérer la validité des résultats? Trois facteurs doivent être considérés: le hasard, l'intervalle de confiance du risque relatif, la puissance statistique de l'étude.

4.3.1 L'effet du hasard.

Celui-ci est évalué selon l'hypothèse testée, selon le seuil de signification et selon l'intervalle de confiance.

Il est utile de rappeler l'hypothèse testée dans cette étude pronostique:

Hypothèse nulle: H_0 = la proportion de patients qui ont progressé vers le SIDA est la même que les patients aient été symptomatiques ou pas au moment de la primo-infection par le VIH.

ou en terme de risque relatif (ratio de risque): $H_0: RR = 1$

Hypothèse alternative: H_1 = la proportion de patients qui ont progressé vers le SIDA est différente selon que les patients ont présenté des symptômes au moment de la primo-infection par le VIH ou pas.

ou en terme de risque relatif: $H_1: RR \neq 1$

En résumé, nous étions intéressés de tester l'existence d'une association entre une exposition (l'existence de symptômes au moment de la primo-infection) et la survenue d'une maladie (le SIDA, ou le décès).

Intervient alors le degré de signification (p) qui indique la probabilité d'obtenir des résultats au moins aussi extrêmes que ceux observés uniquement par le fruit du hasard, assumant que l'hypothèse nulle est vraie, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'association entre l'exposition et la maladie. Concernant nos données, on peut considérer le score additif clinique de la primo-infection comme étant la mesure d'exposition et la survenue de la première infection opportuniste, le SIDA, et le décès comme étant les événements étudiés. Certains degrés de signification très élevés (0.0001) permettaient d'écarter le rôle du hasard dans l'obtention des résultats avec une certaine sécurité.

4.3.2 L'intervalle de confiance du RR

L'intérêt d'estimer un intervalle de confiance est de compléter l'information apportée par le degré de signification. Si l'on considère le RR comme une estimation ponctuelle du risque observé, la précision statistique, qui peut-être définie comme la stabilité de l'estimation en cas d'échantillonnages répétés dans la même population, est rapportée au moyen de l'intervalle de confiance à 95%. On interprète cet intervalle de confiance de la manière suivante: en cas d'étude non biaisée, il y a 95% de chance que l'intervalle contienne la valeur réelle de l'effet. S'agissant d'une analyse étudiant le RR, la présence du chiffre 1 dans l'intervalle de confiance indique que le risque de survenue de l'événement (SIDA, décès) est le même que le facteur de risque (ou l'exposition) soit présent ou non. Le tableau 2 du chapitre 5 rapporte les variations de l'intervalle de confiance liées au nombre de patients inclus dans les différents sous-groupes. Si l'on examine la strate du score 3-4 et le risque de survenue d'une maladie du groupe C, l'intervalle de confiance ne contient pas le 1, mais il en est très proche, en revanche le degré de signification est assez éloigné de 0.05 compte tenu d'un effectif important ($n=102$). L'effet de la taille de l'échantillon peut être aussi évalué si l'on regarde le risque de survenue du décès pour les patients ayant un score de 1-2 ou de 3-4. Dans les 2 cas, le RR est similaire, mais l'effectif étant différent on observe d'une part un rétrécissement de l'intervalle de confiance et d'autre part une augmentation du degré de signification dans le groupe ayant le plus grand effectif.

4.3.3 Calcul de la puissance de l'étude.

La puissance d'une étude est définie comme la probabilité de mettre en évidence une différence comme étant statistiquement significative entre un groupe exposé et un groupe non exposé alors que cette différence existe réellement. Classiquement la puissance doit être $\geq 80\%$ ce qui se traduit par : il y a 80% de chance de détecter une différence de la taille proposée si elle existe réellement. Dans le cas de cette étude, la puissance ne pouvait pas être calculée à priori car nous n'étions pas certains de la taille de l'échantillon que nous pourrions analyser. Le calcul de la puissance s'est donc effectué à posteriori avec les paramètres suivants: un alpha à 0.05, un ratio patients non exposés / patients exposés de 0.25 (52/207 d'après le tableau 2, du chapitre 6), une proportion de 20% de patients non exposés chez lesquels l'événement est survenu, et un RR estimé à 2 selon la littérature et nos résultats. Ainsi, pour obtenir une puissance de 80%, le nombre de patients aurait dû être de 59 et 233 (calculs effectués avec le logiciel Epi-Info version 5.0). Si, d'après les résultats du tableau 2, on considère que les patients dont le score est 0 ou 1-2 peuvent être regroupés ($n=129$), et selon les mêmes paramètres que ci-dessus (RR de 2), notre effectif de 259 patients ($n=129+130$), nous aurait permis de détecter une différence avec une puissance de 90% et un intervalle de confiance de 95%.

4.4 Les biais potentiels et les facteurs de confusion

4.4.1 Les biais

Plusieurs biais ont été étudiés dans le paragraphe traitant de l'étude descriptive (chapitre 3) et dans l'article lui-même (chapitre 5). Aux biais de sélection et d'information peut s'ajouter un biais supplémentaire. Malgré le caractère standardisé des protocoles des différentes études, on peut penser que les patients qui ont présenté une primo-infection sévère ont été suivis plus étroitement que les autres par leur médecin traitant et peut être traités plus énergiquement. Ainsi les diagnostics de complications peuvent avoir été mieux rapportés chez les patients ayant eu une séroconversion symptomatique ou de sévérité élevée.

4.4.2 Les facteurs de confusion

Un facteur de confusion est une variable qui est à la fois associée à l'exposition et à la maladie, indépendamment de l'exposition. Du fait du devis de l'étude et de la taille de l'échantillon, la randomisation, la restriction et l'appariement n'ont pas été utilisés. En revanche, l'analyse multivariée a permis d'ajuster l'analyse pour plusieurs variables de confusion, ce qui ne peut pas toujours être fait par l'analyse stratifiée. Afin de déterminer l'existence de variables de confusion, nous avons analysé l'association entre la variable considérée comme l'exposition (ici le score clinique) et les variables dépendantes avec et sans la présence de variables de confusion.

Les variables de confusion ont été de deux types: d'une part des variables communes aux 3 analyses multivariées (voir tableau 2, chapitre 5) tels que le sexe, l'âge, la durée de la primo-infection et le continent d'origine des patients et d'autre part des variables spécifiques différentes selon l'événement étudié: l'administration d'un traitement au moment de la primo-infection, ou avant le SIDA ou avant le décès, et la prescription d'un traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis carinii*. En aucun cas l'étude de ces variables ne pouvaient prétendre constituer une évaluation de leur efficacité thérapeutique mais un ajustement sur celles-ci permettait d'estimer le RR de survenue de l'événement (SIDA et/ou décès) en fonction des prescriptions médicamenteuses.

Il est impossible d'être exhaustif en ce qui concerne les facteurs de confusion. Certains facteurs rapportés dans la littérature comme l'usage du tabac (31), le groupe HLA, la présence d'anticorps contre le cytomégalovirus ou l'hépatite C, semblent associés au pronostic. Ces variables ont été collectées pour cette thèse (voir annexe) mais n'ont pu être analysées par manque de validité ou à cause d'un nombre important de données manquantes.

5. Conclusion

Notre étude a montré l'importance de diagnostiquer la primo-infection par le VIH pour estimer le risque de progression de la maladie. Pour l'instant peu d'éléments sont connus sur les facteurs associés à la survenue ou non d'une séroconversion symptomatique. Cette avenue de recherche devra être investiguée en profondeur. Les rôles respectifs du virus et de la réponse immune devront être déterminés avec précision. L'identification de la réponse immunologique initiale capable d'empêcher et de contrôler l'infection pourra aider à la conception d'un vaccin (23). Une connaissance en détail de la dynamique virale (lors de la primo-infection) permettra une meilleure adéquation des traitements antirétroviraux précoces associés à des traitements immunomodulateurs.

L'infection à VIH est un exemple instructif des pathologies qui tendent à devenir chroniques pour lesquelles la période aiguë joue un rôle pronostique déterminant. Pour d'autres maladies du même type des investigations poussées des étapes pathogéniques précoces permettront peut-être d'anticiper les complications futures. On pourrait presque dichotomiser l'épidémiologie clinique en épidémiologie aiguë et épidémiologie chronique. Leur lien étant évident, il semble néanmoins que les investigations seraient sensiblement différentes. L'étape aiguë ou étape diagnostique ferait appel à des taux d'attaque, une description complète des cas, une identification des facteurs de risques les plus évidents, et une organisation du stockage de l'information (épidémiologique, clinique et biologique) afin de permettre les analyses ultérieures. La phase chronique nécessiterait des études basées sur un suivi plus long des patients pour identifier les facteurs de risque mais surtout pronostiques. Les facteurs influençant le cours de la maladie pourrait alors faire l'objet d'interventions afin de réduire la morbidité et le cas échéant la mortalité de la maladie en question. Des investigations biologiques plus sophistiquées pourraient être conduites au cours de cette étape, guidées par les tests initiaux.

Il serait souhaitable de développer de tels modèles pour d'autres infections chroniques pour lesquelles la phase aiguë peut avoir une valeur prédictive. On peut penser à la tuberculose ou aux hépatites virales. Des pathologies non infectieuses,

comme l'asthme, le diabète, les maladies auto-immunes ou certains cancers, pourraient peut-être aussi bénéficier d'une approche similaire.

Enfin, si l'on se place dans un contexte de santé publique, l'infection à VIH fait partie du domaine des maladies infectieuses émergentes ou ré-émergentes. En effet, dans ce domaine se côtoient, entre autres, l'infection à VIH, l'hépatite C, les fièvres hémorragiques (Ebola, Lassa, Marbourg), la maladie des légionnaires, l'infection à Hantavirus. Conjointement on assiste à la ré-émergence de la tuberculose, la dengue et la diphtérie et à une augmentation inquiétante des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. Les facteurs ayant contribué à l'augmentation de ces maladies infectieuses dans les pays industrialisés comme dans les pays en voie de développement sont essentiellement certaines carences des systèmes de santé, certaines pratiques thérapeutiques abusives, des changements économiques, démographiques et écologiques, et une explosion des voyages internationaux. Force est de constater que la morbidité et la mortalité liées à plusieurs de ces infections sont considérables. Il est donc essentiel, et l'infection par le VIH est un bon exemple, de mener de front dès l'identification de premiers cas, des investigations épidémiologiques, cliniques et fondamentales associées à des mesures de santé publique appropriées. L'étude de la pathogénèse de l'infection à VIH, primo-infection incluse, a permis de nombreuses avancées dans le domaine de l'immunologie et la virologie qui seront aussi utiles pour d'autres pathologies. Ces connaissances fondamentales ont aussi permis aux épidémiologistes d'isoler certains facteurs de risque avec une application directe en santé publique. Un exemple est l'identification de marqueurs biologiques associés à la susceptibilité à certaines infections. Par exemple, la mesure du taux de CD4 et de leur fonction sont étroitement liées à l'apparition d'infections opportunistes. Une application en santé publique est l'évaluation de la valeur prédictive du nombre de CD4 sur la survenue du SIDA et du décès.

Il est probable que l'on observe dans l'avenir l'éclosion de nouvelles épidémies liées à des organismes qui semblaient sous contrôle et de nouvelles infections liées à des agents inconnus. Il est donc nécessaire que les différents intervenants soient prêts à faire face à de telles situations afin d'optimiser les conduites de santé publique.

L'épidémiologie clinique et populationnelle resteront des outils essentiels et complémentaires afin d'identifier les éléments déterminants dans la transmission des agents infectieux et le contrôle des épidémies.

Références

1. Schulte PA, Perera FP. Molecular epidemiology : principles and practices. Academic Press, San Diego, 1993.
2. Jenicek M, Cleroux R. Epidémiologie clinique, St-Hyacinthe, Quebec, Edisem, 1985
3. Erice A, Mayers DL, Strike DG, et al. Brief report: primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1993; 328:1163-65.
4. Veenstra J, Schuurman R, Cornelissen M, et al. Transmission of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants following deliberate injection of blood from a patient with AIDS: characteristics and natural history of the virus. J Infect Dis 1995;21:556-560.
5. Kozal MJ, Shafer ERW, Winters MA. et al. HIV-1 syncytium-inducing phenotype, virus burden, codon 215 reverse transcriptase mutation and CD4 cell decline in zidovudine-treated patients. J Acquir Immune Defic Syndr 1994;7:832-838.
6. Nielsen C, Pedersen C, Lundgren JD, Gerstoft. Biological properties of HIV isolates in primary HIV infection: consequences for the subsequent course of infection. AIDS 1993;7:1035-1040.
7. Larder B. Interactions between drug resistance mutations in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. Journal of Gen Virol 1994;75:951-957.
8. Havlir DV, Richman DD. Viral dynamics of HIV: implications for drug development and therapeutic strategies. Ann Intern Med 1996;124:984-994.

9. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. Microbiol Rev 1993;57:183-289.
10. Cheng-Mayer , Levy JA. Human immunodeficiency virus infection of the CNS: characterization of neurotropic strains. Curr Topics Microbiol Immunol 1990; 160:145-156.
11. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature 1996;381:661-666.
12. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR5. Nature 1996;381:667-673.
13. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Science 1996;273:1856-1862.
14. Veenstra J, Schuurman R, Cornelissen M, et al Transmission of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants following deliberate injection of blood from a patient with AIDS: characteristics and natural history of the virus. J Infect Dis 1995;21:556-560.
15. Ruprecht RM, Baba TW, Rasmussen R, Hu Y, Sharma PL. Murine and simian retrovirus models; the threshold hypothesis. AIDS 1996;10:S33-S40.
16. Michael NL, Chang G, Louie LG, et al. The role of viral phenotype and CCR-5 gene defects in HIV-1 transmission and disease progression. Nature Med 1997;3:338-340.
17. Sabin CA, Telfer P, Phillips A, Bhagani S, Lee CA. The association between hepatitis virus C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. J Infect Dis 1997;175:164-168.

18. Laga M, Diallo MO, Buve A. Inter-relationship of sexually transmitted diseases and HIV: where are we now? AIDS 1994;8:S119-S124.
19. Carre N, Deveau C, Belanger F, et al. Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. AIDS 1994;8:797-802.
20. The Italian seroconversion study. Disease progression and early predictors of AIDS in HIV-seroconverted injecting drug users. AIDS 1992;6:421-26.
21. Rosenberg PS, Goedert JJ, Biggar RJ, et al. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. AIDS 1994;8:803-810.
22. Galai N, Munoz A, Chen K, Carey VJ, Chmiel J, Zhou SY. Tracking of markers and onset of disease among HIV-1 seroconverters. Stat Med 1993;12:2133-2145.
23. Pantaleo G, Demarest JF, Shacker T, et al. The qualitative nature of the primary immune response to HIV infection is a prognosticator of disease progression independent of the initial level of plasma viremia. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94: 254-258.
24. Hu DJ, Dondero TJ, Rayfield MA, et al. The emerging genetic diversity of HIV. JAMA 1996;275:210-216.
25. Veugelers PJ, Schechter MT, Tindall B, et al. Differences in time from HIV seroconversion to CD4 lymphocyte end-points and AIDS in cohort of homosexual men. AIDS 1993;7:1325-1329.
26. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Stat Med 1996;15:361-387.
27. Safrit JT, Koup RA. The immunology of primary HIV infection: which immune response control HIV replication? Curr Opin Immunol 1995;7:456-461.

28. Zinkernagel RM. Are HIV-specific CTL responses salutary or pathogenic? Curr Opin Immunol 1995;7:462-470.
29. Dalgleish AG. The CD4 loss in AIDS patients is immunopathologically mediated. Reviews in Medical Virology 1996;6:9-12.
30. Safrit JT, Koup RA. The CD4 loss in AIDS patients is not immunopathologically mediated. Reviews in Medical Virology 1996;6:13-16.
31. Nieman RB, Flemming J, Coker RJ, et al. The effect of cigarette smoking on the development of AIDS in HIV-1-seropositive individuals. AIDS 1993;7:705-710.

Annexe

(xxi - iv)

**Prognostic factors and markers related to a short progression
to AIDS after documented seroconversion.**

Collaborative study group on primary HIV infection
(Geneva, Montreal, Sydney)
1994
University of Montreal

Study center: Geneva :(1) Sydney: (2)

1

Date of data collection:

2-7

Patient identification number (index case):

8-10

ID1: _____

ID2: _____

ID3: _____

ID4: _____

ID5: _____

ID6: _____

Hospital medical record: _____

Name/name code: _____

Data collected mostly: 1) from medical chart or 2) for this study

11

Geneva clinical trial study: 1: Yes 2: No

12

Date of birth:

13-18

Sex: 1: Male 2: Female

19

Race: 1: White 2: Black 3: Asian 4: Other

20

Professional activity:

21-22

Probable route of HIV infection: 1: Male homosexual intercourse

23

2: Male homosexual oral sex

3: Both (intercourse + oral)

4: Heterosexual contact

5: Intravenous drug use

6: Transfusion of blood or blood products

7: Unknown

8: Other:

How many different partners (p) during the last year: Number:

24-25

or category: 0 p:0 1p:1 2-4p:2 5-9p:3 10-19p:4 >=20p:5

26

Circumcision: 1: Yes 2: No 3: Not known 4: Not applicable

27

Earliest possible date of infection:

known: 1 estimated: 2 Date: 28-34

Latest possible date of infection:

known: 1 estimated: 2 Date: 35-41

Existence of major clinical events in the past not related to HIV infection:

1: Yes 2: No 42

Details	Year	Code	
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	43-46
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	47-50
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	51-54

If available for most likely traced source person:

Patient identification number: 55-57

Initials: _____ Hospital: _____

Sex: 1: Male 2: Female 58

Race: 1: White 2: Black 3: Asian 4: Other 59

Date of birth: 60-65

or age estimated (years): 66-67

or age category : 1: 16-25 2: 26-35 3: 36-45 4: >45 68

Probable route of infection of source person:

1: Male homosexual intercourse 69

2: Male homosexual oral sex 3: Both (intercourse + oral)

4: Heterosexual contact

5: Intravenous drug use

6: Transfusion of blood or blood products

7: Unknown

8: Other:

Date of primary HIV infection of source person: 70-75

or year estimated: 76-77

Date of first positive HIV test of source person: 78-83

or year estimated: 84-85

CDC classification (1992) of source person at time of index case infection: 86-87

Level of CD4/mm3 of source person at time of index case infection: 88-91

and: % 92-93

Level of CD8/mm3 of source person at time of index case infection: 94-97

and: % 98-99

In case of AIDS stage (1992 CDC classification) what was(were) the AIDS defining condition(s) of source person (cf annexe):

..... Date: 100-107

..... Date: 108-115

..... Date: 116-123

Did the source person take an anti-HIV treatment: 1: Yes 2: No 124

What anti-HIV treatment: 1: AZT 125

1: Yes 2: No 2: ddI 126

3: ddC 127

4: Other (names):..... 128

Anti-HIV treatment history for the source person during the transmission

Treatment (code above)	date of start			date of stop			dose per day	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	129-145
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	146-162
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	163-179
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	180-196
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	197-213
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	214-230
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	231-247
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	248-264
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	265-281

Did the source person take an anti-HIV treatment at time of transmission:

1: Yes 2: No

282

Name(s) of treatment(s) at time of transmission: 1: Yes 2: No

1: AZT

283

2: ddI

284

3: ddC

285

4: Other (names):.....

286

Status of the source person at the last follow-up:

Status: 1: Death 2: Alive 3: Lost to follow-up

287

Date of last status:

288-293

Death related to HIV infection: 1: Yes 2: No

294

Cause of death (if available) (for code see appendix):

295-296

..... 297-298

..... 299-300

HLA determination (if available):

301-302

For infected person (index patient):

Biological parameters for confirming the infection:

1:Yes 2:No

1: First positive antigenemia p24 test with absence or low level of

303

HIV antibodies (1) and date:

304-309

2: Negative or low positive value of HIV antibodies screening test and 2 bands in the Western-Blot, one of which corresponded to the

env gene (gp 160, gp 120, gp 41) (2).

310

and date:

311-316

3: Two screening test (ELISA), one negative and one positive in a

time range of 365 days (3).

317

date of last negative screening test:

318-323

date of first positive screening test:

324-329

Has a supplemental test been done: 1: Yes 2: No

330

What test: 1: Ag p24 again 331
 2: PCR
 3: RT-PCR
 4: Other:

Existence of acute retroviral symptoms: 1:Yes 2: No 332

Did those symptoms precede the biological diagnosis of seroconversion:
 1:Yes 2: No 333

Date of onset of acute retroviral syndrome: 334-339

Date of end of acute retroviral syndrome: 340-345

In case of one symptom or more tick the symptoms:

Symptoms	1:Yes/2:No /3:NR	Date of onset			Date of stop			Duration (days)	
Fever	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	346-361
Level max (°C):							<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	362-364
Lethargy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	365-380
Night Sweats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	381-396
Weight L. >5kg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	397-412
Myalgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	413-428
Arthralgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	429-444
Cough	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	445-460
Sputum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	461-476
Lymphadenopathy									
Cervical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	477-492
Supraclavicular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	493-508
Occipital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	509-524
Axillary	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	525-540
Epitrochlear	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	541-556
Inguinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	557-572
Skin									
Rash	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	573-588
Genital ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	589-604
Anal ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	605-620
Conjunctivitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	621-636

Symptoms	1:Yes/2:No /3:NR	Date of onset			Date of stop			Duration (days)	
Gastrointestinal									
Anorexia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	637-652
Nausea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	653-668
Vomiting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	669-684
Odynophagia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	685-700
Abdominal pain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	701-716
Diarrhea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	717-732
Pharyngitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	733-748
Coated tongue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	749-764
Tonsillitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	765-780
Oral ulcers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	781-796
Gingivitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	797-812
Splenomegaly	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	813-828
Hepatomegaly	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	829-844
Neuro-psychiatric									
Headache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	845-860
Sore eyes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	861-876
Irritable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	877-892
Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	893-908
Psychosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	909-924
Encephalitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	925-940
Meningitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	941-956
Myelopathy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	957-972
Periph.neurop.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	973-988
Guillain-Barre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	989-1004
Others symptoms									
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1005-1020
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1021-1036
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1037-1052
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1053-1068
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1069-1084

Did the patient hospitalized for the acute retroviral syndrom: 1: Yes	2: No	<input type="checkbox"/>	1085	
If Yes: date of admission:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1086-1091
date of discharge:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1092-1097
Date of first day of absence from work:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1098-1103
Date of last day of absence from work:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1104-1109
<u>or</u> duration of absence from work (days):		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1110-1112
HLA determination (<u>if available</u>):		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1113-1114
Prescription of anti-HIV drug during the primary HIV infection: 1: Yes 2: No		<input type="checkbox"/>		1115
(cf page 20)				
Other (symptomatic) medication during the primary HIV infection: 1: Yes 2: No		<input type="checkbox"/>		1116
Alternative medication during the primary HIV infection: 1: Yes 2: No		<input type="checkbox"/>		1117
Did the index case have another infection at time of seroconversion or during the previous month: 1:Yes 2:No 3:NR				
Syphilis		<input type="checkbox"/>		1118
Gonorrhea		<input type="checkbox"/>		1119
Chancroid		<input type="checkbox"/>		1120
Hepatitis B		<input type="checkbox"/>		1121
Hepatitis C		<input type="checkbox"/>		1122
Herpes Simplex 2		<input type="checkbox"/>		1123
Epst. Barr Virus		<input type="checkbox"/>		1124
Other:.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		1125-1127

Last biological data before the beginning of the symptoms or, in case of absence of symptom, before the laboratory test which confirmed the seroconversion : T0 (page 5)

Date:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1128-1133
Hemoglobin (g/L):		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1134-1136
MCV(IU):		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1137-1139

Leucocytes(1: 10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	code units: <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1140-1144
Lymphocytes (1: 10 ⁹ /L or 2:/mm ³ or 3:%total)	code units: <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1145-1149
Platelets (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³):	code units: <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1150-1154
Date:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1155-1160
Creatinine (1:umol/L or 2: mg/100 ml)	code units: <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1161-1165
ASAT (UI/L):		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1166-1169
ALAT (UI/L):		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1170-1173
B2-microglobulin (mg/L):		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1174-1176
Date:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1177-1182
CD3 cell count	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> /mm ³ and <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> %total		1183-1188
CD4 cell count	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> /mm ³ and <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> %total		1189-1194
CD8 cell count	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> /mm ³ and <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> %total		1195-1200
NK CD56 cell count	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> /mm ³ and <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> %total		1201-1206
Serology (1: positive, 2: negative, 3: not known)			
HBc IgG:	results: <input type="checkbox"/> date: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1207-1213
Ag HBs:	results: <input type="checkbox"/> date: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1214-1220
HCV IgG:	results: <input type="checkbox"/> date: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1221-1227
CMV IgG	results: <input type="checkbox"/> date: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1228-1234
CMV IgM	results: <input type="checkbox"/> date: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1235-1241
Toxo IgG	results: <input type="checkbox"/> date: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1242-1248
Toxo IgM	results: <input type="checkbox"/> date: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1249-1255
EBV IgG	results: <input type="checkbox"/> date: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1256-1262
EBV IgM	results: <input type="checkbox"/> date: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1263-1269
Syphilis VDRL	results: <input type="checkbox"/> date: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		1270-1276

Anti-HIV treatment since the infection

1: AZT, 2: ddI, 3: ddC, 4: Interf., 5: 3Tc, 6: d4T, 7: Protease, 8: Other, 9: Placebo

Treatment (code above)	date of start			date of stop			dose per day	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1277-1293
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1294-1310
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1311-1327
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1328-1344
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1345-1361
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1362-1378
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1379-1395
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1396-1412
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1413-1429
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1430-1446
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1447-1463
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1464-1480
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1481-1497
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1498-1514
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1515-1531
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1532-1548
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1549-1565
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1566-1582
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1583-1599
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1600-1616

Name for others:

Determination of viral resistant contaminating strains:

1: Done

2: Not done

1617

Date of laboratory test:

1618-1623

Results:

1: No 215 mutation,

3: Mixture (both HIV strains) 1624

2: 215 mutation only

4: Other mutation (i.e. ddI: 74 mutation)

Describe:

Primary prophylaxis regimens: 1:Yes 2:No 3:NR Date of start

Against PCP 1625-1631

Against Toxo 1632-1638

Other: name 1639-1645

Secondary prophylaxis regimens: 1:Yes 2:No 3:NR Date of start

Against PCP 1646-1652

Against Toxo 1653-1659

Other: name 1660-1666

Behaviours after T0

Sexually transmitted diseases (STD) after T0:

1: Yes 2: No 3: NR

1667

Number of episodes of STD after T0:

1668-1670

Number of sexual partners after T0:

1671-1673

Use of condoms after T0:

1: increased 2: decreased 3: no change

1674

Sharing of used and non sterilized syringe

1: increased 2: decreased 3: no change

1675

Smoking before T0: 1: Yes 2: No

1676

Number of cigarettes per day in the year before T0:

1677-1679

Did the patient stop smoking after T0: 1: Yes 2: No

1680

Number of cigarettes per day after T0:

1681-1683

Clinical events after T0 (see appendix for disease)

CDC category B

Disease	Code	Date of first occurrence of disease	No of episodes from T0 to the last follow-up	
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1684-1693
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1694-1703
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1704-1713
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1714-1723
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1724-1733
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1734-1743

CDC category C

.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1744-1753
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1754-1763
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1764-1773
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1774-1783
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1784-1793
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1794-1803
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1804-1813
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1814-1823

Complications not classically related to HIV infection:

.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1824-1825
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1826-1827
.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1828-1829

Did the patient have AIDS at the date of data collection: 1:Yes 2:No 1830

AIDS date: 1831-1836

1987 CDC definition(1) or 1992 CDC definition (2)

1837

St-Vincent AIDS number: _____

Australian National AIDS number: _____

Swiss National AIDS number: _____

Disease(s) of AIDS defining events:

code: 1838-1839

code: 1840-1841

code: 1842-1843

Status of the patient as of today (date of data collection):

1: Dead 2: Alive 3:Lost to follow-up and date: 1844-1850

Cause of death: 1: HIV opportunistic complications related death 1851

2: Other cause:

For (1): coding complication related to death (see appendix).....

code 1852-1853

..... code 1854-1855

..... code 1856-1857

..... code 1858-1859

Has an autopsy been done? : 1: Yes 2: No

1860

Diagnoses from autopsy:code ;..... code ;..... code 1861-1866

For women:

Pregnancy since the seroconversion: 1: Yes 2: No

1867

Outcome of pregnancy:

1868

In case of birth what was the HIV status of the baby:

1: HIV infection confirmed

1869

2: non HIV infection confirmed

3: HIV status indetermined

Gynecological complications since the seroconversion (describe):

1870

.....

1871

.....

Biological parameters during seroconversion defined by the first laboratory test ordered as soon as the physician suspected a clinical seroconversion which was later confirmed

Study center: 1: Geneva 2: Sydney

 1

Patient identification number (page 2):

 2-4

Laboratory code for Sydney: other: 1, Taylor Square: 2, Easpath:3, STV:4, Macquarie: 5

Date	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Laboratory code	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hemoglobin g/L	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
MCV UI	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Leuco.(1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Lymph. (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³ or 3:% total)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Platelets (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Creatinine (1:umol/Lor 2:mg/100ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ASAT UI/L	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ALAT UI/L	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
B2-M mg/L	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
CD3 cell count (1:10 ⁹ /Lor 2:/mm ³) and % total	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
CD4 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
CD8 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
NKCD56 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and %total	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
p24 antigen pg/ml	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
anti-p24 antibodies U/ml	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Date	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Laboratory code	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIV Western-Blot reactivity: mild 1+:1, positive 2+:2, strong 3+:3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 160	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 120	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 41	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 66	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 55	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 51	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 31	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Serology: positive 1, negative 2, not known 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HBcIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ag HBs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HCVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ToxoIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxo IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syphilis VDRL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

245 - 270

271 - 296

297 - 322

Biological follow-up

Laboratory code for Sydney: other: 1, Taylor Square: 2, Easpath:3, STV:4, Macquarie: 5

Date	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Laboratory code	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hemoglobin g/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
MCV UI	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Leuco.($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Lymph. ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$ or 3:% total)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Platelets ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Creatinine (1:umol/L or 2:mg/100ml)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ASAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ALAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
B2-M mg/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD3 cell count ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD4 cell count ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD8 cell count ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
NKCD56 cell count ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
p24 antigen pg/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
anti-p24 antibodies U/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

323 - 402

403 - 482

483 - 562

Date Laboratory code	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
HIV Western-Blot reactivity: mild 1+:1, positive 2+:2, strong 3+:3 gp 160	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 120	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 41	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 66	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 55	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 51	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 31	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Serology: positive 1, negative 2, not known 3 HBcIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ag HBs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HCVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ToxoIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxo IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syphilis VDRL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

563 - 588

589 - 614

615 - 640

Biological follow-up

Laboratory code for Sydney: other: 1, Taylor Square: 2, Easpath:3, STV:4, Macquarie: 5

Date	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Laboratory code	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hemoglobin g/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
MCV UI	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Leuco. (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Lymph. (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³ or 3:% total)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Platelets (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Creatinine (1:umol/L or 2:mg/100ml)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ASAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ALAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
B2-M mg/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD3 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD4 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD8 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
NKCD56 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
p24 antigen pg/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
anti-p24 antibodies U/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

641 - 720

721 - 800

801 - 880

Date	□ □ □ □ □ □	□ □ □ □ □ □	□ □ □ □ □ □
Laboratory code	□	□	□
HIV Western-Blot reactivity: mild 1+:1, positive 2+:2, strong 3+:3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 160	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 120	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 41	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 66	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 55	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 51	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 31	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Serology: positive 1, negative 2, not known 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HBcIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ag HBs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HCVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ToxoIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxo IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syphilis VDRL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

881 - 906

907 - 932

933 - 958

Biological follow-up

Laboratory code for Sydney: other: 1, Taylor Square: 2, Easpath:3, STV:4, Macquarie: 5

Date	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Laboratory code	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hemoglobin g/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
MCV UI	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Leuco. (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Lymph. (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³ or 3:% total)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Platelets (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Creatinine (1:umol/L or 2:mg/100ml)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ASAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ALAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
B2-M mg/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD3 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD4 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD8 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
NKCD56 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
p24 antigen pg/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
anti-p24 antibodies U/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

959 - 1038

1039 - 1118

1119 - 1198

Date	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Laboratory code	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIV Western-Blot reactivity: mild 1+:1, positive 2+:2, strong 3+:3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 160	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 120	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 41	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 66	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 55	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 51	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 31	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Serology: positive 1, negative 2, not known 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HBcIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ag HBs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HCVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ToxoIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxo IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syphilis VDRL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1199 - 1224

1225 - 1250

1251 - 1276

Biological follow-up

Laboratory code for Sydney: other: 1, Taylor Square: 2, Easpath:3, STV:4, Macquarie: 5

Date	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Laboratory code	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hemoglobin g/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
MCV UI	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Leuco. (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Lymph. (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³ or 3:% total)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Platelets (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Creatinine (1:umol/L or 2:mg/100ml)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ASAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ALAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
B2-M mg/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD3 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD4 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD8 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
NKCD56 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
p24 antigen pg/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
anti-p24 antibodies U/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

1277 - 1356

1357 - 1436

1437 - 1516

Date	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Laboratory code	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIV Western-Blot reactivity: mild 1+:1, positive 2+:2, strong 3+:3			
gp 160	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 120	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 41	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 66	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 55	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 51	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 31	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Serology: positive 1, negative 2, not known 3			
HBcIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ag HBs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HCVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ToxoIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxo IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syphilis VDRL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1517 - 1542

1543 - 1568

1569 - 1594

Biological follow-up

Laboratory code for Sydney: other: 1, Taylor Square: 2, Easpath:3, STV:4, Macquarie: 5

Date	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Laboratory code	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hemoglobin g/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
MCV UI	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Leuco.($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Lymph. ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$ or 3:% total)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Platelets ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Creatinine (1:umol/L or 2:mg/100ml)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ASAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ALAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
B2-M mg/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD3 cell count ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD4 cell count ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD8 cell count ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
NKCD56 cell count ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
p24 antigen pg/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
anti-p24 antibodies U/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

1595 - 1674

1675 - 1754

1755 - 1834

Date	□ □ □ □ □ □	□ □ □ □ □ □	□ □ □ □ □ □
Laboratory code	□	□	□
HIV Western-Blot reactivity: mild 1+:1, positive 2+:2, strong 3+:3	□	□	□
gp 160	□	□	□
gp 120	□	□	□
gp 41	□	□	□
p 66	□	□	□
p 55	□	□	□
p 51	□	□	□
p 31	□	□	□
p 24	□	□	□
p 17	□	□	□
Serology: positive 1, negative 2, not known 3	□	□	□
HBcIgG	□	□	□
Ag HBs	□	□	□
HCVIgG	□	□	□
CMVIgM	□	□	□
CMV IgG	□	□	□
ToxoIgM	□	□	□
Toxo IgG	□	□	□
EBVIgM	□	□	□
EBVIgG	□	□	□
Syphilis VDRL	□	□	□

1835 - 1860

1861 - 1886

1887 - 1912

Biological follow-up

Laboratory code for Sydney: other: 1, Taylor Square: 2, Easpath:3, STV:4, Macquarie: 5

Date	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Laboratory code	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hemoglobin g/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
MCV UI	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Leuco.(1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Lymph. (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³ or 3:% total)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Platelets (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Creatinine (1:umol/L or 2:mg/100ml)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ASAT UI/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ALAT UI/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
B2-M mg/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD3 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD4 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD8 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
NKCD56 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
p24 antigen pg/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
anti-p24 antibodies U/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

1913 - 1992

1993 - 2072

2073 - 2152

Date	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Laboratory code	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIV Western-Blot reactivity: mild 1+:1, positive 2+:2, strong 3+:3			
gp 160	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 120	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 41	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 66	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 55	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 51	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 31	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Serology: positive 1, negative 2, not known 3			
HBcIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ag HBs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HCVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ToxoIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxo IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syphilis VDRL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2153 - 2178

2179 - 2204

2205 - 2230

Biological follow-up

Laboratory code for Sydney: other: 1, Taylor Square: 2, Easpath:3, STV:4, Macquarie: 5

Date	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Laboratory code	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hemoglobin g/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
MCV UI	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Leuco. (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Lymph. (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³ or 3% total)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Platelets (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Creatinine (1:umol/L or 2:mg/100ml)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ASAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ALAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
B2-M mg/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD3 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD4 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD8 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
NKCD56 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
p24 antigen pg/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
anti-p24 antibodies U/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

2231 - 2310

2311 - 2390

2391 - 2470

Date Laboratory code	□ □ □ □ □ □ □	□ □ □ □ □ □ □	□ □ □ □ □ □ □
HIV Western-Blot reactivity: mild 1+:1, positive 2+:2, strong 3+:3	□	□	□
gp 160	□	□	□
gp 120	□	□	□
gp 41	□	□	□
p 66	□	□	□
p 55	□	□	□
p 51	□	□	□
p 31	□	□	□
p 24	□	□	□
p 17	□	□	□
Serology: positive 1, negative 2, not known 3	□	□	□
HBcIgG	□	□	□
Ag HBs	□	□	□
HCVIgG	□	□	□
CMVIgM	□	□	□
CMV IgG	□	□	□
ToxoIgM	□	□	□
Toxo IgG	□	□	□
EBVIgM	□	□	□
EBVIgG	□	□	□
Syphilis VDRL	□	□	□

2471 - 2496

2497 - 2522

2523 - 2548

Biological follow-up

Laboratory code for Sydney: other: 1, Taylor Square: 2, Easpath:3, STV:4, Macquarie: 5

Date	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Laboratory code	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hemoglobin g/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
MCV UI	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Leuco.(1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Lymph. (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³ or 3:% total)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Platelets (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Creatinine (1:umol/L or 2:mg/100ml)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ASAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ALAT U/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
B2-M mg/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD3 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD4 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD8 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
NKCD56 cell count (1:10 ⁹ /L or 2:/mm ³) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
p24 antigen pg/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
anti-p24 antibodies U/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

2549 - 2628

2629 - 2708

2709 - 2788

Date	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Laboratory code	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIV Western-Blot reactivity: mild 1+:1, positive 2+:2, strong 3+:3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 160	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 120	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 41	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 66	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 55	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 51	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 31	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Serology: positive 1, negative 2, not known 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HBcIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ag HBs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HCVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ToxoIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxo IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syphilis VDRL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2789 - 2815

2816 - 2841

2842 - 2867

Biological follow-up

Laboratory code for Sydney: other: 1, Taylor Square: 2, Easpath:3, STV:4, Macquarie: 5

Date	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Laboratory code	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hemoglobin g/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
MCV UI	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Leuco.($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Lymph. ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$ or 3:% total)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Platelets ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Creatinine (1:umol/L or 2:mg/100ml)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ASAT UI/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ALAT UI/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
B2-M mg/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD3 cell count ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD4 cell count ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CD8 cell count ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
NKCD56 cell count ($1:10^9/L$ or $2:/mm^3$) and % total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
p24 antigen pg/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
anti-p24 antibodies U/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

2868 - 2947

2948 - 3027

3028 - 3107

Date	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Laboratory code	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIV Western-Blot reactivity: mild 1+:1, positive 2+:2, strong 3+:3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 160	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 120	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gp 41	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 66	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 55	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 51	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 31	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Serology: positive 1, negative 2, not known 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HBcIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ag HBs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HCVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ToxoIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxo IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBVIgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syphilis VDRL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3108 - 3133

3134 - 3159

3160 - 3185

A. HIV associated diseases¹				date ⁺ of diagnosis	Legend: Def = definitive Diagnosis Pres = presumptive Diagnosis = AIDS - defining	CDC 1993 A A A
I	primary infection	1	PRI	/ /		
II	asymptomatic	2	ASY	/ /		
III	lymphadenopathy	3	LYM	/ /		

				NEW	Def	Pres	RELAPSE	RELAPSE	RELAPSE	
IVa	weight loss	4	WLO	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	fever	5	FEV	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	diarrhea	6	DIA	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	AIDS-defining wasting syndrome	7	WAS	/ /			/ /	/ /	/ /	C
IVb	Myelopathy	8	MYE	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	Polyneuropathy	9	PNP	/ /						B
	AIDS-defining dementia (encephalopathy)	10	DEM	/ /						C
IVc1	Pneumocystis carinii pneumonia	11	PCP	/ /			/ /	/ /	/ /	C
	Candidiasis esophageal	12	ESO	/ /			/ /	/ /	/ /	C
	Candidiasis of bronchi, trachea or lungs	13	CAN	/ /			/ /	/ /	/ /	C
	Herpes simplex chronic ulceration >1 month or bronchitis or pneumonitis or esophagitis	14	HSV	/ /			/ /	/ /	/ /	C
	Toxoplasmosis of the brain	15	TOX	/ /			/ /	/ /	/ /	C
	Bacterial pneumonia, recurrent	16	BPN	/ /			/ /	/ /	/ /	C
	Coccidioidomycosis dissem. or extrapulm.	17	CCM	/ /			/ /	/ /	/ /	C
	Cryptosporidiosis, diarrhea > 1 month	18	SPO	/ /			/ /	/ /	/ /	C
	Cryptococcosis extrapulmonary	19	COC	/ /			/ /	/ /	/ /	C
	CMV not liver, spleen or lymph nodes	20	CMV	/ /			/ /	/ /	/ /	C
	CMV retinitis with loss of vision	21	RET	/ /			/ /	/ /	/ /	C
	Histoplasmosis dissem. or extrapulmonary	22	HIS	/ /			/ /	/ /	/ /	C
	Isosporiasis, diarrhea > 1 month	23	ISO	/ /			/ /	/ /	/ /	C
	M. tuberculosis, pulmonary	24	TBC	/ /			/ /	/ /	/ /	C
M. tuberculosis extrapulmonary	25	TEX	/ /			/ /	/ /	/ /	C	
M. avium c. or kansasii dissem. or extrapulm.	26	MAK	/ /			/ /	/ /	/ /	C	
M. other species disseminated or extrapulm.	27	MYC	/ /			/ /	/ /	/ /	C	
Progressive multifoc. leukoencephalopathy	28	PML	/ /			/ /	/ /	/ /	C	
Salmonella septicemia, recurrent	29	SAL	/ /			/ /	/ /	/ /	C	
IVc2	Candida stomatitis	30	STO	/ /						B
	Oral leukoplakia	31	OLP	/ /						B
	Herpes zoster	32	HZO	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	Nocardiosis	33	NOC	/ /			/ /	/ /	/ /	B
IVd	Kaposi's sarcoma	34	KSA	/ /						C
	Burkitt lymphoma	35	BUL	/ /						C
	Immunoblastic lymphoma	36	IML	/ /						C
	primary lymphoma of the brain	37	LOB	/ /						C
	invasive cervical cancer	38	ICC	/ /						C
other	Lymphoid interstitial pneumonia	39	LIP	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	Bacillary angiomatosis	40	BAN	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	Candidiasis, vulvovaginal, persistent, freq.	41	CVV	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	Cervical dysplasia/cerv. carcinoma in situ	42	CDC	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	Idiopathic thrombocytopenic purpura	43	ITP	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	Listeriosis	44	LIS	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	Pelvic inflammatory disease	45	PID	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	other:	46	ALI	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	other:	46	ALI	/ /			/ /	/ /	/ /	B
	other:	46	ALI	/ /			/ /	/ /	/ /	B

PUBLICATIONS

ARTICLES

Revues à comité de lecture

1. Séroconversion pour le VIH après transplantation hépatique.
P. Vanhems, A. Parot, J.P. Miguet et coll.
Medecine et Maladies Infectieuses 1989;19:339-344.
2. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et transplantation hépatique: deux observations suivies pendant deux ans.
P. Vanhems, J.P. Miguet, S. Bresson-Hadni, A. Parot, D. Vuitton, M.C. Becker, H. Allemand, A. Bassignot, M. Lab, G. Manton, M. Gillet.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 1989;13 (2 bis):214.
3. La composante sécrétoire des immunoglobulines polymères, nouveau marqueur de cholestase infra-clinique ? Etude au cours du sevrage alcoolique.
M. Rossel, E. Seilles, P. Vanhems, P. Wackenheim, H. Allemand, D. Vuitton.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 1989;13 (2 bis):177.
4. Manifestations cliniques du VIH à l'Hôpital Cantonal Universitaire de Genève.
P. Vanhems, B. Hirschel, D. Lew.
Médecine et Hygiène 1989;47:2945-2948.
5. Prévalence des anticorps anti-VHC chez 64 transplantés hépatiques.
A. Franza, A. Coaquette, S. Bresson, J.P. Miguet, P. Vanhems,
M. Lab, M. Gillet.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 1990;14:906-910.
6. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in orthotopic liver transplantation : a sequential study of 72 patients.
A. Franza, J.P. Miguet, S. Bresson-Hadni, A. Coaquette, M. Lab, O. Njoya, P. Vanhems,
M.C. Becker, C. Rouget, G. Manton, M. Gillet.
Transplantation Proceedings 1990;23:1506.
7. Soins hospitaliers pour les malades atteints de Sida: changements depuis 1985 et différences avec les autres patients hospitalisés.
P. Vanhems, J. Wintsch, S. Paradisi, B. Hirschel
SCHWEIZ. MED. WSCHR. 1991; 121: Suppl. 38.

8. Long-term survival without immunosuppression in HIV-positive liver-graft recipient.
P. Vanhems et al
Lancet 1991;337:126.
9. Hospital care for patients with AIDS compared to other patients in Geneva, 1981-1988.
P. Vanhems, J. Wintsch, S. Paradisi, B. Hirschel
AIDS 1991;5:469-470.
10. Anti-retroviral Therapie in der Schweiz, 1991.
B. Hirschel, P. Vanhems
SCHWEIZ. MED. WSCHR. 1991;121:1187-1193.
11. Syndromes lymphoprolifératifs associés au VIH.
M. Starobinsky, P. Vanhems.
Médecine et Hygiène 1991;49:3009-14.
12. Soins hospitaliers pour les malades présentant un sida: différences avec les autres patients hospitalisés.
P. Vanhems, J. Wintsch, S. Paradisi, Hirschel B.
Médecine et Maladies Infectieuses 1992;22:385-390.
13. Extreme elevations of serum Lactate Dehydrogenase distinguish pulmonary toxoplasmosis from Pneumocystis carinii pneumonia.
J. Pugin, P. Vanhems, J.P. Chave, M. Flepp, B. Hirschel
New England Journal of Medicine 1992;326:1226.
14. Seasonal incidence of Pneumocystis carinii pneumonia.
P. Vanhems, B. Hirschel, A. Morabia.
Lancet 1992;339:1182.
15. Le test anonyme VIH à l'Hôpital Cantonal et Universitaire de Genève.
P. Vanhems, J. Wintsch, B. Hirschel, H. Stalder.
Médecine et Hygiène 1992;50:2438-2442.
16. Toxoplasmosis encephalitis during pregnancy.
P. Vanhems, O. Irion, B. Hirschel
AIDS 1993;7:142-143.
17. Outcome of HIV-infected patients after their CD4 count is lower than 50/mm³.
P. Vanhems, L. Cyr, E. Toma, R. Beaulieu
Canadian Journal of Infectious Diseases 1994; 5 (supp D):8D (Abstract published)

18. Evaluation of a prognostic score for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients.

P. Vanhems, E. Toma
Chest 1995;107:107-112.

19. Factors associated with survival in human immunodeficiency virus-infected patients with very low level CD4 counts.

P. Vanhems, R. Allard
American Journal of Epidemiology 1995;141:788.

20. Quality of life assesement and HIV infection: a review.

P. Vanhems, E. Toma, R. Pineault
European Journal of Epidemiology 1996;12;221-228.

21. Prognostic value of the CD4+ cell count in patients with advanced of immunosuppression.

P. Vanhems, R.Allard, L. Cyr, E. Toma, R. Beaulieu
International Journal of STD & AIDS 1996;7:495-501.

22. Acute HIV-1 illness severity and prognosis: a dose-response relationship.

P. Vanhems, J. Lambert, D.A.Cooper, et al.
Clinical Microbiology and Infection 1997; 3: S2:155 (Abstract published).

24. Acute HIV-1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive?

P. Vanhems, R.Allard, D.A. Cooper, L. Perrin, J. Vizzard, B. Hirschel, S. Kinloch, A. Carr., J. Lambert.
Clinical Infectious Diseases 1997;24:965-970.

22. Primary infection by type-1 human immunodeficiency virus (HIV-1): diagnosis and prognosis.

P. Vanhems, R. Beaulieu
The PostGraduate Medical Journal (sous presse)

23. Evolution of time spent hospitalized during the first two years after AIDS diagnosis: 1991 - 1993.

P. Vanhems, A. Morabia, M. P  ch  re, V. Gabriel, B. Hirschel.
Médecine Sociale et Préventive (sous presse)

25. Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV-1 infection.

P. Vanhems, C. Dassa, J. Lambert, D.A. Cooper, B. Hirschel, J. Vizzard, L. Perrin, S. Kinloc-de Lo  s, A. Carr, R. Allard.
(soumis au Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology

26. Acute HIV-1 illness severity and prognosis: a dose response effect.

P. Vanhems, J. Lambert, D.A. Cooper, B. Hirschel, J. Vizzard, L. Perrin, S. Kinloc-de Loës, A. Carr, R. Allard.

(soumis à Clinical Infectious Diseases)

27. Recognizing primary HIV infection

P. Vanhems, E. Toma

(soumis Infections in Medicine)

27. A one-year study of the dynamic of CD4+ and CD8+ T-lymphocytes in antiretroviral-drug treated and untreated patients at primary HIV infection.

Pierre Philippe, Philippe Vanhems, Eugene H. Stanley, Luc Perrin, David A. Cooper.

(soumis Journal of Theoretical Biology)

28. Correlation between T lymphocytes number and their response to mitogens within one year before an HIV-1 related event.

Philippe Vanhems, Raymond Beaulieu, Michel St-Onge, Lucie Roy, Marie Bernier-D'Astous, France Hamelin.

(soumis Journal of Allergy and Clinical Immunology)

Revue sans comité de lecture

29. Epidémiologie de l'infection à VIH en Franche-Comté

R. Laurent, P. Vanhems

Est-Médecine 1989, T IX, 213-215

30. Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine au CHU de Besançon

P. Vanhems et la cellule Sida du CHU.

Bulletin de l'ORS de Franche-Comté Juin 1990, N 5

POSTERS ET COMMUNICATIONS

1. Evolution of epidemiologic and hospital care characteristics of AIDS patients in Geneva between 1981 and 1990.

P. Vanhems, A. Morabia, V. Gabriel, E. Chamot, B. Hirschel
(POSTER N° 186), European Regional meeting of the International Epidemiological Association. Basel, Switzerland, 29-31 August 1991.

2. Hepatitis C antibodies in orthotopic liver transplantation.

A. Coaquette, M. Lab, A. Franza, J.P. Miguet, P. Vanhems
(POSTER) Congress on Hepatitis C Los Angeles, August 1990.

3. Infection par VIH 1 au décours d'une greffe de foie : étude de 2 malades pendant 2 ans.

P. Vanhems, S. Bresson-Hadni, D. Vuitton, M. Lab, J.P. Miguet et l'unité de transplantation hépatique
(POSTER B.520) Vème Conférence sur le SIDA, Montréal, juin 1989.

4. La composante sécrétoire des immunoglobulines polymères, nouveau marqueur de la cholestase infra-clinique ? Etude au cours du sevrage alcoolique.

M. Rossel, E. Seilles, P. Vanhems, P. Wackenheim, H. Allemand, D. Vuitton
(POSTER) Association Française pour l'Etude du Foie, 13-14-15 Octobre 1988
Bordeaux.

5. Serum free and bound secretory component of polymeric immunoglobulins: a new marker of alcoholic abuse.

E. Seilles, P. Vanhems, M. Rossel, C. Vincent, H. Allemand, P. Wackenheim, D. Vuitton, J.P. Revillard
(POSTER) VIIème International Congress of Immunology, Berlin, 1989 July 30-August 5.

6. Absence of AIDS and rejection in an HIV positive IV drug-user after liver transplantation without immunosuppressive treatment for 18 months.

A. Coaquette, P. Vanhems, J.P. Miguet, D. Vuitton, Al Kali KG, Gillet M
(POSTER B 2016) VIème International Conference on AIDS, San Francisco, 1990, June 20-24.

7. Care of AIDS patients in Geneva, 1981-1989.

P. Vanhems, S. Paradisi, V. Gabriel, J. Wintsch, Hirschel B.
(POSTER FD 810) VIème International Conference on AIDS, San Francisco, 1990, June 20-24.

8. Maintenance treatment after cerebral toxoplasmosis protects against pneumocystis pneumonia.

Heald Alison, Renold C, Gabriel V, Chamot E, Vanhems P, Rohner P, Hirschel B.

(POSTER W.B. 2218) Seventh international conference on AIDS Florence June 16-21, 1991.

9. Hospital care for patients with AIDS compared with HIV seronegative patients (1981-1990).

Vanhems P, Gabriel V, Chamot E, Morabia A, Hirschel B.

(POSTER M.D. 4206) Seventh international conference on AIDS Florence June 16-21, 1991.

10. Interest of neuropsychologic and electrophysiologic evaluation in HIV infection.

Th. Moulin, Vanhems P, Schoenfelder F, Valet B, Monnier G, Rousselot JP, Chopart JL, de Wazieres B, Drobacheff C, Bertrand MA.

(POSTER M.B. 2086) Seventh international conference on AIDS Florence June 16-21, 1991.

11. Prevalence of oncogenic papillomavirus (HPV) detected by in situ hybridization in HIV-positive patients.

C. Drobacheff, Mouglin C, Bastian P, Vanhems P, Leroy J, Bertrand MA, de Wazieres B, Lab M, Laurent R.

(POSTER M.B. 2259) Seventh international conference on AIDS Florence June 16-21, 1991.

12. Aspects épidémiologiques de l'infection à VIH au CHU de Besançon.

P. Vanhems, R. Laurent et coll.

(COMMUNICATION ORALE) Congrès de l'ADEF, Monastir, Octobre 1990.

13. L'infection anogénitale à papillomavirus dans une population infectée par le VIH: aspects épidémiologiques, cliniques et virologiques.

P. Bastian, C. Mouglin, C. Drobacheff, P. Vanhems, M. Lab, R. Laurent.

(POSTER) Congrès annuel de recherche en dermatologie, Lausanne, 11-13 Octobre 1990.

14. Infections anogénitales à papillomavirus dans une population de malades infectés par le VIH

R. Laurent, Ch. Mouglin, P. Bastian, C. Drobacheff, M. Lab, P. Vanhems.

(COMMUNICATION ORALE) Société française de Dermatologie et Vénérologie Journées Dermatologiques de Paris 6-9 mars 1991.

15. Surveillance de l'infection à VIH au CHU de Besançon: 1984-1990.

R. Laurent, P. Vanhems, C. Drobacheff, D. Vuitton, JM Estavoyer, MA Bertrand, JC Dalphin, T Moulin, M Lab.

(COMMUNICATION ORALE) Journées Dermatologiques de Paris 6-9 mars 1991

16. Soins hospitaliers pour les malades atteints de Sida: changements depuis 1985, et différences avec les autres patients hospitalisés.

P. Vanhems, J. Wintsch, S. Paradisi, B. Hirschel.

(POSTER) Congrès annuel suisse de Médecine Interne, Lugano 17-18 mai 1991.

17. Aspect épidémiologiques de l'infection à VIH en Franche-Comté

P. Vanhems et la Cellule SIDA du CHU.

(COMMUNICATION ORALE) Journées annuelles de Santé Publique de Franche-Comté, 20 Novembre 1990.

18. HIV infection and liver transplantation: 5 years later, without AIDS or liver rejection.

S. Bresson-Hadni, P. Vanhems, Miguet JP, Godart D, Vuitton D.

(POSTER) 3ème conférence européenne sur les aspects cliniques et le traitement de l'infection à VIH, Paris 12, 13 mars 1992.

19. Toxoplasmosis encephalitis during pregnancy.

P. Vanhems, O. Irion, B. Hirschel

(POSTER) 3ème conférence européenne sur les aspects cliniques et le traitement de l'infection à VIH, Paris 12,13 mars 1992.

20. High level of LDH and disseminated toxoplasmosis.

P. Vanhems, J Pugin, Chave JP, Flepp M, B Hirschel.

(POSTER) 3ème conférence européenne sur les aspects cliniques et le traitement de l'infection à VIH, Paris 12,13 mars 1992.

21. Primary HIV infection: a prospective and retrospective study.

S. Kinloch, Ph. de Saussure, P. Vanhems, B. Hirschel, L. Perrin.

(POSTER) VII International Conference on AIDS/III STD World Congress.

22. High level of LDH in disseminated toxoplasmosis.

P. Vanhems, J. Pugin, J.P. Chave, M. Flepp. B. Hirschel.

(POSTER) VII International Conference on AIDS/III STD World Congress .

23. Electrophysiologic abnormalities in HIV infection: a prospective study of 146 patients.

T. Moulin, P. Vanhems et al

(POSTER) IV International Conference Neuroscience of HIV infection: Basic and Clinical Frontiers, Amsterdam, 1992.

24. Longterm Pentoxifylline therapy in AIDS.

E. Toma, P. Vanhems.

(POSTER) 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), New Orleans, 17-20 Octobre 1993.

25. Prospective evaluation of a pronostic score for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV1-infected patients.

P. Vanhems, E. Toma.

(POSTER) 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), New Orleans, 17-20 Octobre 1993.

26. Primaquine and carboxyprimaquine serums levels during Primaquine/Clindamycin therapy for *Pneumocystis carinii* Pneumonia.

E. Toma, P. Vanhems, R.A. Dean

(COMMUNICATION ORALE) The First National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington, Décembre 1993.

27. Outcome of patients when their CD4 count is lower than $50/\text{mm}^3$.

P. Vanhems, L. Cyr, E. Toma, R. Beaulieu

(POSTER), 10th International Conference on AIDS, Yokohama, Japan, 7-12 August 1994.

28. Relationship of CD4, CD8, NK cells and immunological dysfunction within one year before the emergence of HIV-related event.

C. L'Homme, R. Beaulieu, P. Vanhems, et al.

XI International Conference on AIDS, Vancouver, 1996.

29. Spontaneous uptake of tritium labelled thymidine by peripheral blood lymphocytes from HIV infected asymptomatic patients.

R. Beaulieu, P. Vanhems, et al.

XI International Conference on AIDS, Vancouver, 1996.

30. Occurrence of non-AIDS opportunistic complications, AIDS and death by clinical presentation of primary HIV infection.

P. Vanhems, R. Allard, J. Lambert, et al.

XI International Conference on AIDS, Vancouver, 1996.