



## ORIGINAL ARTICLE

# HIV escape phenomenon in the central nervous system: A series of cases

Samia BENADDA<sup>1b</sup>, Hibat Allah BELOUAR<sup>1a</sup>, Imane DAHOU<sup>1b</sup>, Mohamed ZEROUAL<sup>2a</sup>, Fatma Zohra ZMIT<sup>3a</sup>, Nassima BELABES<sup>2a</sup>, Nassima ACHOUR<sup>4a</sup>, Hanifa ZIANE<sup>1a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** In people living with human immunodeficiency virus (PLWHIV), viral replication may persist in the central nervous system (CNS) despite effective antiretroviral therapy. This phenomenon, known as HIV cerebrospinal fluid (CSF) escape or viral compartmentalization, may lead to the emergence of drug-resistant variants and contribute to inflammatory disorders of the CNS. The aim of this study was to assess the prevalence of this phenomenon among Algerian PLWHIV. **Methods.** This observational study was conducted at the Central Laboratory of El Hadi FLICI Hospital (formerly El Kettar Hospital), Algiers, Algeria. From January 2018 to June 2023, all PLWHIV hospitalized at the institution who underwent CSF sampling, regardless of the presence or absence of neurological symptoms, were included. Data were collected retrospectively from January 2018 to December 2022 and prospectively from January to June 2023. Patients were classified into two groups according to the presence or absence of CSF viral escape. The following parameters were analyzed: age, sex, antiretroviral treatment status, CD4 and CD8 cell counts, CSF cytological and biochemical findings, and C-reactive protein (CRP) levels. **Results.** A total of 64 patients were enrolled, of whom 61 had both plasma and CSF HIV-1 viral load measurements available. Fourteen of the 61 patients met the definition of CSF viral escape, corresponding to a prevalence of 22.9%. Male patients predominated in both groups. CSF viral escape was not significantly associated with CD4 cell count, antiretroviral therapy, or the presence of neurological symptoms. However, inflammatory biomarkers were more frequently detected in the CSF of patients with viral escape ( $p = 0.03$ ). **Conclusion.** CSF HIV viral escape may have important implications for the management of HIV infection. Simultaneous assessment of plasma and CSF HIV viral loads should be considered in PLWHIV undergoing CSF analysis, irrespective of the presence of neurological symptoms.

**Keywords:** HIV, compartmentalization, PLWHIV, CNS.

1- laboratoire central de l'EHS EL HADI FLICI, Alger, Algérie. 2- Service C d'infectiologie EHS EL HADI FLICI, Alger, Algérie. 3- Service A d'infectiologie EHS EL HADI FLICI, Alger, Algérie. 4- Service B d'infectiologie EHS EL HADI FLICI, Alger, Algérie. a- Faculté de médecine de l'université des Sciences de la Santé, Alger, Algérie. b- Faculté de pharmacie de l'université des Sciences de la Santé, Alger, Algérie.

**Received:** 24 Mar 2026

**Accepted:** 21 Jul 2026

**Correspondence to:** Samia BENADDA

E-mail: [s.benadda@univ-alger.dz](mailto:s.benadda@univ-alger.dz)

## 1. INTRODUCTION

Très tôt après une infection aiguë, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) envahit le tissu cérébral où il établit une latence, contribuant ainsi à la formation d'un réservoir au niveau du système nerveux central (SNC) [1,2]. Malgré la grande efficacité de la thérapie antirétrovirale (ART) moderne, des taux d'ARN du VIH plus élevés dans le liquide cébrospinal (LCS) que dans le plasma sont parfois observés chez les personnes sous ART avec ou sans symptômes neurologiques. Cette discordance est appelée phénomène de « compartimentalisation » ou d'« échappement » [3-5]. Biologiquement, il est défini par une charge virale rachidienne positive contre une charge virale plasmatique indétectable ou une charge virale rachidienne supérieure à celle du plasma [6,7].

Il a été montré que la persistance virale dans le LCS peut entraîner une activation immunitaire chronique et une inflammation [8,9] et plus rarement, une résistance médicamenteuse compartimentée, entraînant des dommages neuro-inflammatoires continus [10,11]. L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence de l'échappement du VIH au LCS chez les PVVIH à l'EHS El Hadi Flici.

## 2. MÉTHODES

### Structure de l'étude

Étude observationnelle rétrospective allant de janvier 2018 à décembre 2022 et prospective de janvier à juin 2023, réalisée au niveau de l'unité de virologie du laboratoire central de l'hôpital El Hadi FLICI (ex el-Kettar), Alger, Algérie. L'hôpital El Hadi Flici est un Etablissement Hospitalier Spécialisé (EHS) en maladies infectieuses, référent dans la prise en charge des PVVIH. Tous les PVVIH hospitalisés à l'EHS présentant ou non des signes neurologiques et ayant bénéficié d'un prélèvement de LCS ont été inclus dans notre étude. Ces patients ont été répartis en deux groupes : avec (1er groupe) et sans phénomène de compartimentation (2<sup>e</sup> groupe).

La compartimentation a été définie par une discordance entre la charge virale rachidienne (CVR) et la charge virale plasmatique (CVP) où la CVR est détectable alors que la CVP est indétectable ou bien lorsque la CVR est supérieure à la CVP de 1 log copies/mL. Les paramètres suivants : l'âge, le sexe, le statut thérapeutique, le taux de CD4/CD8, l'analyse cytologique et biochimique du LCS ainsi que le taux de la CRP ont été recensés à partir des dossiers cliniques et des fiches de renseignements puis analysés.

### Prélèvements

Chez tous les patients inclus dans l'étude, des prélèvements de sang et de LCS ont été réalisés de façon concomitante ou dans un délai de 48 h. Les prélèvements du sang ont été collectés sur tube EDTA, centrifugés dans les 2h après réception et congelés à -20 °C jusqu'à l'analyse. Le LCS est reçu dans 3 tubes pour études biochimique, analyse cyto bactériologique et mesure de la charge virale. La cellularité rachidienne a été considérée comme positive si supérieure ou égale à 10 cellules/mm<sup>3</sup>, la protéinorachie a été considérée comme positive si supérieure à 0,4 g/l.

La mesure de la charge virale plasmatique et rachidienne a été réalisée chez 61 patients par PCR en temps réel aussi bien pour les prélèvements collectés prospectivement (système QIAGEN®) que pour les prélèvements rétrospectifs (système SACACE®). Les charges virales rachidiennes et sanguines sont réalisées dans le même run.

### Analyse statistique

Les variables qualitatives et quantitatives ont été analysées par le logiciel SPSS (IBM SPSS version 23 software, USA), les valeurs de charges virales ont été transformées en log de 10 pour simplifier l'analyse. Le test Khi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour évaluer l'association (une p-value inférieure à 0,05 était considérée comme significative).

### Ethique

Les dossiers des patients sont complètement anonymisés, seules les données cliniques et biologiques ont été exploitées de façon anonyme, aucune donnée à caractère personnelle ne fut utilisée dans ce travail.

## 3. RÉSULTATS

Dans une période de 5 ans et 6 mois (janvier 2018-juin 2023), 64 PVVIH ont été inclus dans notre étude. Le phénomène de compartimentalisation a été observé chez 14 patients. Les caractéristiques sociodémographiques et clinico-biologiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

La moyenne d'âge des patients inclus était de 42,37 ans, sans différence notable entre les deux groupes ( $p=0,82$ ). Une prédominance masculine a été notée chez les deux groupes. 13 des 14 patients avec le phénomène de compartimentalisation présentaient des troubles neurologiques avec une différence non typique entre les 2 groupes ( $p=0,07$ ). Le nombre médian de lymphocytes CD4 était de 48 cellules/mm<sup>3</sup> chez l'ensemble des patients ; 74 cellules/mm<sup>3</sup> chez le groupe avec compartimentalisation et 46,4 cellules/mm<sup>3</sup> chez le deuxième groupe. Cette différence n'est pas significative. ( $p=0,10$ ). Huit (08) de nos patients seulement avaient un taux de CD4 supérieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> dont 02 appartenaient au 1<sup>er</sup> groupe.

La majorité des patients colligés sont naïfs au traitement antirétroviral (62,5 %), il s'agit de patients qui ont découvert leur séropositivité lors de leur hospitalisation (nouveaux cas). 11 patients avec « échappement » étaient naïfs ou inobservants au traitement ARV, avec une différence non notable entre les deux groupes ( $p=0,16$ ).

Concernant le bilan biologique, sur les 40 CRP faites, 28 sont revenues positives (CRP >6 mg/L), dont 7 appartenaient au 1<sup>er</sup> groupe (p=0,44). L'absence de pléorachie est majoritaire chez nos patients avec une différence significative entre les deux groupes (p=0,03) tandis qu'aucune différence n'a été observée pour la protéinorachie (p=0,08).

| Caracteristiques                            | 1 <sup>er</sup> Groupe | 2 <sup>ème</sup> Groupe | Non déterminés | P value       |
|---------------------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------|---------------|
| <b>Nombre de patients</b>                   | 14                     | 47                      | /              |               |
| <b>Moyenne d'age (ans)</b>                  | 43,28                  | 41,25                   | /              | p=0,82        |
| <b>Sexe</b>                                 |                        |                         |                | p=0,26        |
| Homme                                       | 10                     | 29                      |                |               |
| Femme                                       | 4                      | 18                      |                |               |
| <b>CD4 (Cellules/mm3)</b>                   | n=14                   | n=44                    | 6              | p=0,10        |
| <50                                         | 6                      | 23                      |                |               |
| 50> CD4 < 200                               | 6                      | 15                      |                |               |
| > 200                                       | 2                      | 6                       |                |               |
| Moyenne                                     | 90,71                  | 91,81                   |                |               |
| Mediane                                     | 74                     | 46,5                    |                |               |
| <b>Rapport CD4/CD8 (R)</b>                  | n=14                   | n=40                    | 10             | p=0,92        |
| Ratio                                       | 0,13                   | 0,14                    |                |               |
| <b>Notion de traitement préexistant ARV</b> | n=14                   | n=47                    | /              | p=0,16        |
| Oui                                         | 3                      | 5                       |                |               |
| Non (naifs ou non observants)               | 11                     | 42                      |                |               |
| <b>Cytologie leucocytaire dans le LCS</b>   | n=13                   | n=39                    | 12             | <b>p=0,03</b> |
| <10 leucocytes /mm3                         | 9                      | 36                      |                |               |
| >10 leucocytes/mm3                          | 4                      | 3                       |                |               |
| <b>Protéinorachie (g/L)</b>                 | n=11                   | n=28                    | 25             | p=0,08        |
| < 0,40                                      | 2                      | 12                      |                |               |
| > 0,40                                      | 9                      | 16                      |                |               |
| <b>CRP</b>                                  | n=8                    | n=32                    | 24             | p=0,44        |
| <6 mg/L                                     | 1                      | 5                       |                |               |
| >6 mg/L                                     | 7                      | 27                      |                |               |
| <b>Troubles neurologiques</b>               | n=14                   | n=47                    | 3              | p=0,07        |
| Présence                                    | 13                     | 35                      |                |               |
| Absence                                     | 1                      | 12                      |                |               |

#### 4. DISCUSSION

Dans la présente étude, la prévalence de la compartimentation (échappement) du VIH dans le SNC est de 22,9 % (14/61 patients) ; ce qui rejoint les études internationales incluant des patients symptomatiques et asymptomatiques où la prévalence de l'échappement varie de 4% à 28% [10]. A l'instar des études précédentes [6,12,13], il n'a pas été possible dans notre population d'étude de différencier les patients avec ou sans échappement du VIH au LCS sur la base du profil démographique ni clinique, ce qui souligne la caractéristique non spécifique de ce phénomène.

En ce qui concerne l'analyse du LCS, nous avons constaté qu'une cytologie rachidienne négative était un facteur prédictif de l'échappement du VIH dans le LCR, contrairement à ce qui a été décrit précédemment [14, 15, 16]. Ce constat pourrait être expliqué par l'immunodéficience profonde de notre population ; 86,2 %(50/58) des patients ont eu un taux de CD4 < 200 cellules/mm<sup>3</sup>. Un traitement de longue durée expose au phénomène de compartimentation [10], comme c'est le cas pour nos 3 patients traités (la durée moyenne de traitement est de 32 mois). Il a été démontré que le traitement antirétroviral et surtout les inhibiteurs de protéase sont associés à une compartimentation plus fréquente du VIH dans le LCS [5,12]. Cette particularité n'a pas été étudiée chez notre population.

La quantification de l'ARN viral dans le LCS et le plasma reste le principal moyen capable de confirmer ce phénomène. Cependant, la compartimentation devrait être confirmée sur deux analyses pour éliminer un éventuel blip [16, 17].

Les limites de l'étude sont liées au faible échantillon, qui est principalement dû à la rareté de ce phénomène, au caractère rétrospectif de la collecte des données dans la période 2018-2022 et au caractère invasif de la ponction lombaire chez les patients asymptomatiques. La longue durée de collecte de résultats de charge virale justifie le recours à deux kits de PCR en fonction de la disponibilité des réactifs au laboratoire et aussi à la stabilité du marché algérien (arrêt de commercialisation de certains kits...); toutefois, la comparabilité des résultats est vérifiée sur d'autres échantillons internes dans notre laboratoire.

## 5. CONCLUSION

Notre travail constitue, à ce jour, la première étude en Algérie à évaluer la charge virale VIH-1 dans le liquide céphalorachidien (LCS) chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Au vu de nos résultats, l'exploration du compartiment intrathécal par une charge virale rachidienne s'avère pertinente chez les patients présentant des troubles neurocognitifs inexpliqués, et pourrait être envisagée chez les patients asymptomatiques traités au long cours. Il est important de signaler que le phénomène de compartimentation expose au risque de sélection de mutations de résistance locales. Dès lors, l'évaluation de la résistance virale par génotypage ainsi que la quantification de la pénétration des antirétroviraux dans le LCS représentent des perspectives bio-cliniques importantes pour affiner la prise en charge de ces patients.

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interest.

**Funding:** This research received no external funding.

## REFERENCES

- Gray LR, Roche M, Flynn JK, Wesselingh SL, Gorrry PR, Churchill MJ. Is the central nervous system a reservoir of HIV-1? *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(6):552-8. doi:10.1097/COH.000000000000108
- Anderson AM, Muñoz-Moreno JA, McClernon DR, Ellis RJ, Cookson D, Clifford DB, et al. Prevalence and correlates of persistent HIV-1 RNA in cerebrospinal fluid during antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2017;215(1):105-13. doi:10.1093/infdis/jiw505
- Canestri A, Lescure FX, Jaureguierry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):773-8. doi:10.1086/650538
- Ferretti F, Gisslen M, Cinque P, Price RW. Cerebrospinal fluid HIV escape from antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(2):280-8. doi:10.1007/s11904-015-0267-7
- Patrocínio-Jesus R, Flor-De-Lima B, Carlos C, Batista J, Diva T, Silva J, et al. HIV viral escape in central nervous system: a retrospective cohort. *J HIV AIDS Res*. 2019;1(1):7.
- Di Carlofelice M, Everitt A, Muir D, Winston A. Cerebrospinal fluid HIV RNA in persons living with HIV. *HIV Med*. 2018;19(5):365-8. doi:10.1111/hiv.12594
- EACS Guidelines: 11th edition (October 2021) [Internet]. HTB | HIV i-Base; [cited 2023 Jul 7]. Available from: <https://i-base.info/htb/41482>
- Edén A, Price RW, Spudich S, Fuchs D, Hagberg L, Gisslén M. Immune activation of the central nervous system is still present after >4 years of effective highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2007;196(12):1779-83. doi:10.1086/523648
- Yilmaz A, Price RW, Spudich S, Fuchs D, Hagberg L, Gisslén M. Persistent intrathecal immune activation in HIV-1-infected individuals on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(2):168-73. doi:10.1097/QAI.0b013e31815ace97
- Filippidis P, Damas J, Viala B, Assal F, Nawej Tshikung O, Tarr P, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 escape in patients with neurocognitive symptoms: pooled data from a neuro-HIV platform and the NAMACO study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2023;93(3):219-28. doi:10.1097/QAI.0000000000003189
- Bavaro DF, Calamo A, Lepore L, Fabrizio C, Saracino A, Angarano G, et al. Cerebrospinal fluid compartmentalization of HIV-1 and correlation with plasma viral load and blood-brain barrier damage. *Infection*. 2019;47(3):441-6. doi:10.1007/s15010-019-01268-8
- Edén A, Fuchs D, Hagberg L, Nilsson S, Spudich S, Svennerholm B, et al. HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1819-25. doi:10.1086/657342
- Mukerji SS, Misra V, Lorenz DR, Uno H, Morgello S, Franklin D, et al. Impact of antiretroviral regimens on cerebrospinal fluid viral escape in a prospective multicohort study of antiretroviral therapy-experienced human immunodeficiency virus-1-infected adults in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;67(8):1182-90. doi:10.1093/cid/ciy267
- De Almeida SM, Rotta I, de Pereira AP, Tang B, Umlauf A, Ribeiro CEL, et al; HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Cerebrospinal fluid pleocytosis as a predictive factor for CSF and plasma HIV RNA discordance and escape. *J Neurovirol*. 2020;26(2):241-51. doi:10.1007/s13365-020-00828-1
- Arora S, Dudani S. Symptomatic CSF HIV escape in patients on anti retroviral therapy - a case series from India. *J Assoc Physicians India*. 2020;68(8):47-51.
- Edén A, Nilsson S, Hagberg L, Fuchs D, Zetterberg H, Svennerholm B, et al. Asymptomatic cerebrospinal fluid HIV-1 viral blips and viral escape during antiretroviral therapy: a longitudinal study. *J Infect Dis*. 2016;214(12):1822-5. doi:10.1093/infdis/jiw454
- Rawson T, Muir D, Mackie NE, Garvey LJ, Everitt A, Winston A. Factors associated with cerebrospinal fluid HIV RNA in HIV infected subjects undergoing lumbar puncture examination in a clinical setting. *J Infect*. 2012;65(3):239-45. doi:10.1016/j.jinf.2012.04.007