

VIH

DEFINITION

Les deux virus (VIH-1 et VIH-2) responsables d'une infection virale chronique entraînant à long terme le Syndrome d'ImmunoDéfiance Acquise (SIDA), découverts respectivement en 1983 et 1986 en France, furent initialement dénommé LAV (*Lymphadenopathy associated virus*) par Montagnier et HTLV III (*human T cell leukemia/lymphoma virus*) par Gallo. Le nom HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) ou VIH (Virus de l'ImmunoDéfiance Humaine) est donné définitivement en 1986. L'épidémie de SIDA a probablement débuté en Afrique dans les années 1970 et s'est propagée à l'ensemble des continents, touchant majoritairement les pays en voie de développement.

En France, au 31 décembre 2008, le nombre total de cas de Sida notifiés depuis le début de l'épidémie était de 64 292. En tenant compte des délais de déclaration et de la sous-déclaration, le nombre de personnes ayant développé un Sida est estimé à environ 81 200 depuis le début de l'épidémie et celles vivantes au 31 décembre 2008 à 34 600. Environ 10 517 (IC95% : [10 276-10 758]) sérologies ont été confirmées positives en 2011, nombre stable depuis 2007 à l'échelle nationale. Le nombre de sérologies positives augmente depuis 2007 en métropole hors Île-de-France, alors qu'il diminue en Île-de-France et dans les DOM.

■ CARACTERES VIROLOGIQUES

Les VIH-1 et VIH-2 appartiennent à la famille des *Retroviridae*, genre *Lentivirus* générant des maladies à évolution lente. Ce sont des virus dont le génome est constitué par deux molécules d'ARN identiques simple brin, contenues dans une capsid cylindrique qui enferme également des protéines de structure et des enzymes nécessaires à la réplication virale. Cette nucléocapsid est entourée d'une bicouche lipidique ou enveloppe portant à sa surface des protéines d'origine virale et cellulaire, dont les glycoprotéines gp120 et gp41 pour VIH-1 et gp105 et gp36 pour VIH-2, obtenues par clivage d'un précurseur, la gp160. Le génome viral comprend trois gènes de structure, *gag*, *pol* et *env*, ainsi que des gènes de régulation (*vif*, *vpr*, *tat*, *rev*, *nef*, *vpu* pour VIH-1 et *vpx* pour VIH-2) de l'expression des protéines virales. La réplication du VIH est caractérisée par la transcription de l'ARN en ADN grâce à une enzyme virale, la transcriptase inverse (RT), et par l'intégration de cet ADN dans le génome cellulaire. Le VIH possède un tropisme pour les cellules exprimant à leur surface la molécule CD4 : lymphocytes T auxiliaires ou *helper* (lymphocytes CD4 +) et cellules présentatrices de l'antigène telles que les monocytes,

macrophages, les cellules microgliales, les cellules de Langerhans (cellules dendritiques). L'infection de ces cellules est à l'origine de dysfonctionnements immunitaires majeurs, aboutissant au syndrome d'immunodéficience humaine (Sida).

Les souches virales peuvent être schématiquement classées selon leur tropisme préférentiel pour les cellules présentatrices d'antigène (virus à tropisme macrophagique) ou pour les lymphocytes T (virus à tropisme lymphocytaire T) :

- les virus à tropisme macrophagique sont peu répliatifs et peu cytopathogènes. Ils pénètrent dans les cellules en utilisant le corécepteur CCR5 et sont par conséquent appelés R5. Ils sont isolés surtout chez les sujets asymptomatiques ;
- les virus à tropisme lymphocytaire T se répliquent intensément dans les lymphocytes T CD4+ activés entraînant un effet cytopathogène. Ils utilisent le corécepteur CXCR4 et sont appelés X4. Ils sont isolés surtout chez des sujets symptomatiques.

■ EPIDEMIOLOGIE

■ Voies de transmission :

Les principales voies de transmission du VIH sont :

La transmission sexuelle, qui représente près de 90 % des cas d'infection dans le monde, avec un risque accru au cours des rapports homosexuels. Les rapports hétérosexuels sont également contaminants, avec un risque supérieur dans le sens homme → femme.

La transmission parentérale :

- Transfusion sanguine : en France, le risque est devenu très faible depuis le dépistage systématique des anticorps anti-VIH lors de chaque don (1er août 1985) et le dépistage génomique viral (DGV) depuis le 1^{er} juillet 2001. Le risque résiduel des dons de sang qui était de 1 pour 1,37 million de dons avec la sérologie seule est passé actuellement à 1 pour 2,5 millions de dons avec le DGV associé à la sérologie.
- Toxicomanie intraveineuse : le risque de transmission lors du partage d'une seringue est estimé à 0,67 %.
- Accident professionnel par du matériel contaminé, ce risque est estimé à 0,32 % des accidents. Le risque de transmission est influencé par l'importance de l'inoculum, la profondeur de la piqûre, le type d'objet contondant (aiguille creuse, le port de gant et la charge virale).

La transmission materno-foetale (TME) : le risque de transmission spontanée (sans traitement) est estimé à 15-20 %. L'allaitement présente un risque additionnel d'environ 10 %. L'allaitement maternel est donc formellement déconseillé chez les nouveau-nés de mère séropositive pour le VIH dans les pays industrialisés. La transmission materno-foetale se fait dans un tiers des cas *in utero* (à 95 % les 4 dernières semaines), dans deux tiers des cas le jour de l'accouchement. Le risque de transmission du VIH est

considérablement réduit grâce à l'administration d'AZT, dès la 14^e semaine d'aménorrhée. L'association d'une césarienne programmée (donc sans rupture préalable des membranes), au traitement par l'AZT permet de réduire le risque de transmission virale à 1-2 %. La transmissibilité sexuelle du VIH-2 serait environ cinq fois plus faible que celle du VIH-1 et la transmission materno-fœtale de l'ordre de 0,6 %.

Le groupe d'experts recommande de débiter une trithérapie associant deux Inhibiteurs Nucléosidique de la Transcriptase Inverse (INTI) + un Inhibiteur de Protéase (IP) pour la prévention de la TME et de poursuivre, chez les femmes traitées avant leur grossesse, le traitement antirétroviral s'il est efficace et bien toléré (en respectant les contre-indications).

■ Répartition géographique

L'infection à VIH atteint l'ensemble de la planète et est due essentiellement au VIH-1. Le VIH-2 reste encore localisé principalement en Afrique de l'Ouest. La majorité des personnes infectées par le VIH (95 %) vivent dans les pays en voie de développement (Afrique, Asie, Amérique Latine, Caraïbes). L'une des caractéristiques essentielles du génome du VIH est sa grande variabilité.

Les isolats de VIH-1 ont été classés en deux grands groupes : M (pour *major*) et un groupe minoritaire O (pour *outlier*). Le groupe M est divisé en neuf sous-types ou clades (A, B, C, D, F, G, H, J et K), les sous-types E et I initialement décrits étant actuellement des virus recombinants. En effet, du fait de la co-infection de patients par des VIH-1 de sous-types distincts, des virus recombinants sont apparus. Ils sont appelés *circulating recombinants forms* ou CRF.

Les VIH-2 se répartissent également en plusieurs sous-types (A à E). Cette variabilité génétique est retrouvée au sein de chaque sous-type chez des individus différents et au sein d'un seul et même individu chez qui coexistent de nombreuses souches virales apparentées.

En France, quatre groupes de HIV1 circulent actuellement : le groupe M, le groupe O (provenance : Afrique centrale, Cameroun) posant des problèmes diagnostiques, le groupe N (circulant à bas bruit) et le groupe P (diffusant également faiblement). Pour le VIH-2, deux groupes diffusent de manière épidémique (les autres sont retrouvés ponctuellement) : les VIH-2A représentent 2/3 des cas en France (provenant du côté atlantique de l'Afrique de l'ouest) et les VIH-2B (provenant des autres pays d'Afrique).

Parmi les sous-types de VIH-1 groupe M (de A à K), le sous-type B est habituellement retrouvé chez les toxicomanes (dans environ 50 % des cas). Mais d'une manière générale, il existe en France un grand brassage des souches et de nombreux recombinants (CRFs).

CLINIQUE

L'évolution clinique de l'infection par le VIH se caractérise par la succession de trois phases :

- 1) La primo-infection VIH est symptomatique dans 50 à 70 % des cas. Les symptômes apparaissent entre 1 et 6 semaines après la contamination. Le tableau clinique habituel est un syndrome mononucléosique non spécifique pouvant passer inaperçu. Elle s'accompagne d'une réplication virale intense qui sera ensuite contrôlée par le système immunitaire ;
- 2) La phase de latence clinique, au cours de laquelle on observe la persistance de la réplication virale et la détérioration progressive du système immunitaire. Les patients sont peu ou pas symptomatiques.
- 3) La phase symptomatique. A ce stade avancé, l'immunodépression favorise la survenue de complications infectieuses et/ou tumorales.

INDICATIONS DE LA RECHERCHE

- En présence de signes cliniques évocateurs d'une primo-infection due au VIH ;
- en cas d'exposition possible au VIH, professionnelle ou non, par exemple après des relations sexuelles non protégées ;
- recommandé en début de grossesse et avant une intervention chirurgicale.

Le médecin doit avertir la personne de la prescription du test, qui à son tour doit donner son accord. Il doit aussi informer le patient de la signification du test et le préparer à l'annonce du résultat.

- Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) : publié au Journal Officiel du 9 juin 2010, l'arrêté du 28 mai 2010 fixe les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection à VIH et les conditions de réalisation des TROD. Concernant ce dernier point, l'arrêté précise que ces tests peuvent être utilisés dans des structures médicalisées, dans quatre situations d'urgence :

- les accidents d'exposition au sang, le test est proposé à la personne « source » ;
- les accidents d'exposition sexuelle récente, le test est proposé aux partenaires ;
- au cours d'un accouchement, le test est proposé à la femme enceinte de statut sérologique inconnu ou négatif depuis plus de trois mois ;
- en cas d'urgence diagnostique face à des symptômes évoquant une pathologie aiguë évocatrice du stade sida.

Un arrêté élargissant les conditions de recours à un TROD VIH1 et 2, hors situations d'urgence, en milieu médicalisé et associatif, est paru au Journal officiel du 17 novembre 2010.

Dans tous les cas, les résultats d'un TROD doivent être confirmés par un test ELISA, car ils sont moins sensibles, notamment pour la détection des infections aiguës.

Depuis septembre 2015 sont vendus en pharmacie des autotests VIH pour permettre à une population limitée mais bien identifiée, de pratiquer des tests alors qu'elle ne souhaite pas aller vers des structures de type LBM ou hôpitaux.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'INFECTION DUE AU VIH

Les marqueurs biologiques recherchés en pratique courante à partir d'un prélèvement sanguin sont :

- les anticorps (Ac) anti-VIH1+2, recherchés par des techniques sérologiques de dépistage et de confirmation ;
- l'antigène p24 (Ag p24), recherché par des techniques immuno-enzymatiques (ELISA) ;
- l'ARN du VIH (ARN-VIH), recherché par des techniques de biologie moléculaire.
- La recherche de l'ADN proviral et l'isolement du virus par culture ne sont réalisés que dans les laboratoires spécialisés.

■ CINÉTIQUE D'APPARITION DES DIFFÉRENTS MARQUEURS DE L'INFECTION A VIH

Au cours de la primo-infection, la réplication virale est intense et l'ARN-VIH est le premier marqueur à apparaître entre le 7^e et le 14^e jour après le contage (en moyenne 10^e jour) atteignant rapidement un maximum qui semble différent d'un sujet à l'autre (10² à 10⁷ copies/ml de plasma). En l'absence de traitement, la réplication décroît sous l'effet de la réponse immune et la charge virale (ARN viral) se stabilise à partir du 4^e-6^e mois, et ce durant les années de latence clinique.

Puis, l'antigénémie p24 est détectable entre le 10^e et le 26^e jour (14^e jour en moyenne) ; elle se négative en 3 à 4 semaines. Sa réapparition, souvent des années après la primo-infection, est le témoin d'une réplication virale intense.

Enfin, les anticorps sériques peuvent être détectés grâce aux tests ELISA les plus sensibles, entre le 15^e et 45^e jour, et persistent à des concentrations élevées tout au long de l'infection.

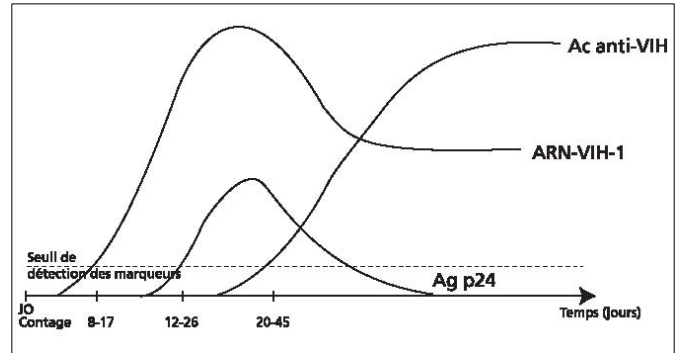


Figure 1. Cinétique schématique des marqueurs virologiques au cours de la phase précoce de l'infection due au VIH-1.

■ LES TESTS SÉROLOGIQUES DE DÉPISTAGE

La recherche des Ac anti-VIH est la méthode de choix pour le diagnostic d'une infection à VIH chez un sujet âgé plus de 18 mois. Depuis l'apparition du premier test de dépistage (juin 1986) jusqu'à aujourd'hui, des progrès considérables ont été réalisés. La sensibilité et la spécificité des réactifs s'améliorent d'année en année grâce à des modifications techniques passant des protéines virales (1^e génération) aux peptides et protéines recombinantes (2^e génération), de l'ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) indirect à l'ELISA direct ou sandwich (3^e génération) et de la simple détection des anticorps anti-VIH1/2 au dépistage combiné de ces anticorps et de l'antigène p24 (4^e génération).

Toutes les trousse disponibles en France sont devenues très fiables pour détecter des patients infectés par VIH-1 groupes M et O et VIH-2. Le dépistage des Ac anti-VIH est réalisé, soit par des techniques ELISA, soit par des techniques d'agglutination, soit par des techniques dites « unitaires rapides », par immunochromatographie sur des supports de nature variable (membrane de nylon, plastique, etc.). Selon l'arrêté du 28 mai 2010, la législation française impose, depuis le 1^{er} octobre 2010, l'utilisation d'un seul test Elisa VIH combiné (Ac anti-VIH et Ag p24), marqué CE, avec un seuil de détection de l'Ag p24 au moins égal au seuil minimal requis par la réglementation européenne de 2 UI/ml (panel WHO NIBSC 90/636). Si ce test est positif, un test de confirmation (western blot ou immunoblot) est toujours à initier par le biologiste médical sur le même prélèvement, afin de préciser la spécificité des Ac anti-VIH présents dans ce premier sérum. En cas de résultat douteux ou négatif du test de confirmation, et également à l'initiative du biologiste médical, peut être effectué le dosage de l'Ag p24 ou une charge virale.

En cas de positivité du test de confirmation, la présence d'Ac anti VIH1/VIH2 ou de l'Ag p24 chez un individu, n'est validée qu'après test de dépistage effectué sur un second prélèvement, à l'aide d'un réactif identique ou différent de celui ayant servi au premier dépistage. Seul un résultat positif sur le second prélèvement permet

d'affirmer l'infection par le VIH. (Fig 2 algorithme du diagnostic de l'infection VIH).

■ TEST DE CONFIRMATION

Le western blot (WB) permet de visualiser les anticorps dirigés contre les protéines issues des gènes *env*, *gag* et *pol*. L'autre test de confirmation disponible, l'immunoblot (IB) utilise des protéines recombinantes et/ou des peptides synthétiques.

Les critères d'interprétation d'un Western-blot sont :

Séropositivité certaine : présence au minimum de 2 bandes au niveau des antigènes d'enveloppe (en général gp120 et gp160) et d'une bande au niveau des antigènes provenant du gène *gag* ou *pol*.

Séropositivité probable : soit présence d'une bande p24 et d'une gp160, soit présence de 2 bandes *env*.

Profils à contrôler : présence d'une gp160 isolée, d'une p24 seule ou d'une p34 seule. Dans ces deux derniers cas, le Western blot VIH-2 doit être pratiqué. Il est indispensable d'effectuer un autre prélèvement 15 jours plus tard pour mettre en évidence une séroconversion car, en cas de séroconversion, d'autres bandes seront apparues et les critères de séropositivité seront présents. En revanche, un profil stable sur deux sérums prélevés à distance, en l'absence d'antigénémie p24, évoque une réaction croisée avec certaines protéines virales, sans que le sujet soit infecté par le VIH. Un profil incomplet, avec une faible réactivité vis-à-vis de la gp120 et de la gp41, ou encore une p24 associée à une p31 isolées, doit faire évoquer une infection par le VIH-1 groupe O. Chez certains patients infectés par un VIH-1 groupe O, le WB peut rester indéterminé jusqu'à 12 mois ; les charges virales mesurées avec des tests performants (real time PCR® Abbott, Taqman V2® Roche) permettent le plus souvent de poser *in fine* le diagnostic

Si la spécificité des tests de confirmation (WB ou IB) est excellente, leur sensibilité est inférieure à celle des tests de dépistage. Ainsi, une séroconversion très récente décelée en ELISA peut ne donner aucun signal en test de confirmation.

■ Ag P24

L'antigène p24 (Ag p24) peut être détecté dans le sérum ou dans le plasma par des techniques ELISA d'immunocapture. Le seuil de détection de la technique utilisée doit être au moins égal au seuil minimal requis par la réglementation européenne de 2 UI/ml (panel WHO NIBSC 90/636). Toute positivité doit être confirmée par un test de neutralisation utilisant un anticorps monoclonal spécifique.

■ CHARGE VIRALE OU QUANTIFICATION DE L'ARN-VIH PLASMATIQUE

La quantification de l'ARN-VIH plasmatique, communément appelée mesure de la charge virale, est

réalisée grâce à des techniques de biologie moléculaire standardisées et commercialisées.

A l'heure actuelle, les techniques moléculaires permettant d'évaluer la charge virale plasmatique chez les patients infectés par le VIH sont essentiellement des techniques de PCR temps réel.

Les résultats sont exprimés en nombre de copies/ml et en log10 du nombre de copies/ml. Seules les différences entre deux prélèvements successifs, supérieures à 0,7 log, sont significatives. Des infections intercurrentes ou une vaccination peuvent entraîner une augmentation transitoire de la charge virale. Il existe des variations entre les résultats obtenus avec les différentes trousse. En conséquence, il est recommandé d'utiliser le même test pour l'étude séquentielle des concentrations d'ARN VIH plasmatique chez un même malade.

DIAGNOSTIC D'INFECTION A VIH

■ DIAGNOSTIC DE LA PRIMO-INFECTION

Le diagnostic de la primo-infection VIH ne peut s'appuyer sur la mise en évidence des anticorps, absents à cette phase. Aussi est-il recommandé d'associer au dépistage des Ac anti-VIH, la recherche de l'Ag p24 ou de l'ARN-VIH plasmatique. Mais les techniques de mesure de l'ARN-VIH plasmatique ont des faux positifs dans les valeurs proches du seuil de détection, et certains virus ne sont pas détectés (VIH-2, variants du VIH-1). Aussi, le diagnostic d'une primo-infection par le VIH ne peut pas être porté sur la seule réalisation de ces techniques. Pendant la séroconversion, les premiers Ac anti-VIH détectables sont dirigés contre les protéines d'enveloppe (gp160 pour le VIH-1) et contre la protéine de capsid (p24 pour le VIH-1). À ce stade, le WB est indéterminé. Il devient positif quelques jours plus tard avec l'apparition progressive des autres anticorps. Lorsqu'un traitement antirétroviral est institué précocement devant un résultat positif (ARN-VIH plasmatique ou Ag p24), la cinétique d'apparition des Ac anti-VIH peut être retardée.

En cas de suspicion de primo-infection, on peut conclure à l'absence d'infection par le VIH si les anticorps ne sont pas apparus après un délai de 3 mois.

Grâce à l'utilisation de nouveaux tests performants de mesure de la charge virale (Abbott real time PCR® et Roche Taqman® V2), il est raisonnable de penser que le risque d'un résultat faussement négatif **6 semaines** après une exposition possible au VIH, bien que non nul, est très réduit.

■ DIAGNOSTIC DE L'INFECTION DU NOUVEAU-NE

Chez l'enfant né de mère séropositive, un diagnostic précoce et précis s'impose du fait des mesures thérapeutiques. La présence des anticorps maternels jusqu'à l'âge de 15-18 mois empêche toute démarche diagnostique sérologique jusqu'à cet âge. Au-delà de

l'âge de 18 mois, le diagnostic se fait de la même façon que chez l'adulte (ELISA et Western blot).

Le diagnostic précoce repose donc sur la détection du virus par culture ou de l'ADN proviral par PCR ou de l'ARN-VIH1 plasmatique. Dans les conditions optimales, il faut effectuer chez le nouveau-né 3 prélèvements : pendant la première semaine de la vie (ne pas utiliser le sang de cordon), à 1 mois, puis 3 mois. Pour considérer un enfant comme infecté, deux prélèvements consécutifs doivent être positifs par PCR ou par culture. L'antigénémie p24, recherchée à la naissance, est peu sensible pour le diagnostic. Cependant, sa positivité est un élément de mauvais pronostic signifiant une répllication virale très élevée.

■ DIAGNOSTIC DE L'INFECTION DU SUJET ÂGE DE PLUS DE 18 MOIS

La majorité des demandes de sérologie VIH est faite en dehors d'une suspicion de primo-infection. La stratégie diagnostique repose sur la recherche des Ac anti-VIH combinés à l'Ag p24 avec réalisation d'un WB en cas de positivité.

La figure 2 présente un algorithme d'interprétation des tests sérologiques VIH qui tient compte de la législation, des problèmes inhérents à la sérologie (erreurs d'étiquetage, de décantation), des difficultés d'interprétation et tente de sécuriser au mieux le résultat.

■ DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE EN CAS D'EXPOSITION POTENTIELLE AU VIH

Dans le cadre d'un accident d'exposition au sang (AES), professionnel ou non, ou d'un accident d'exposition sexuelle, il est nécessaire d'évaluer le plus rapidement possible le risque de contamination en déterminant le statut VIH du sujet source. Dans cette situation d'urgence, il est possible d'utiliser un test rapide (sur l'échantillon du sujet source) qui, s'il est positif, représente un argument fort pour proposer un traitement prophylactique antirétroviral immédiat chez le sujet exposé. Ce test devra être confirmé par la réalisation d'un test ELISA classique. Si le statut VIH du sujet source est négatif, le suivi biologique du sujet exposé n'est pas nécessaire pour le VIH, sauf en cas de suspicion de séroconversion en cours chez le sujet source.

Dans le cas d'un accident d'exposition au sang professionnel, il est obligatoirement déclaré dans les 24 heures comme accident du travail (établissements privés), ou dans les 48 heures (ou 24 h selon les établissements) comme accident de service (établissements publics) selon les modalités en vigueur dans l'établissement d'appartenance du soignant et en fonction de son statut. Cette déclaration doit être établie de manière à protéger la confidentialité des données concernant l'identité du patient à l'origine de l'éventuelle contamination. L'accident est, par ailleurs,

notifié au service de médecine du travail dont dépend le soignant accidenté. **Dans tous les cas, une sérologie VIH doit être pratiquée chez le soignant avant le 8^e jour qui a suivi l'accident.** Si la sérologie VIH se révèle négative, un suivi sérologique sera réalisé, en particulier au 3^e mois et avant la fin du 6^e mois après l'accident (circulaire DGS/DH/DRT/DSS n° 98/228 du 9 avril 1998).

SUIVI VIROLOGIQUE DES PATIENTS INFECTES

Le suivi biologique des patients infectés par le VIH repose sur la numération des lymphocytes CD4, sur la mesure de la charge virale, sur le dosage des antirétroviraux et la détermination du génotype de résistance aux antirétroviraux. L'utilisation des tests mesurant la charge virale plasmatique et l'élaboration de nouvelles molécules antirétrovirales ont, depuis 1996, considérablement modifié la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Des recommandations établies par un groupe d'experts sous la direction du Pr Patrick Yeni sur la prise en charge des sujets infectés par le VIH, sont régulièrement mises à jour.

■ SUIVI DES PATIENTS NON TRAITES

Chez les patients ayant un diagnostic de primo-infection et non traités d'emblée, un suivi régulier et rapproché des paramètres cliniques, immunitaires et virologiques est recommandé pendant la première année : tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois pendant la première année, pour évaluer la progression initiale et estimer le niveau d'équilibre immunovirologique atteint entre trois et six mois après la contamination.

■ SUIVI DES PATIENTS TRAITES

Les recommandations sont d'administrer un traitement dans un délai court, aux patients présentant des symptômes sévères, en particulier neurologiques, et chez les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 500/mm³ au moment du diagnostic,

L'objectif du traitement antirétroviral initial est de réduire la charge virale plasmatique afin de la rendre indétectable à 6 mois par les techniques actuelles dont les seuils varient de 20 à 50 copies/ml. Pour atteindre cet objectif et limiter le risque d'émergence de résistance du VIH aux antirétroviraux, il est nécessaire d'associer plusieurs molécules antirétrovirales. Le choix des molécules antirétrovirales doit se faire dans la perspective d'un traitement à long terme et en envisageant une alternative thérapeutique en cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité. Il reste à la charge du clinicien en concertation avec le patient, en tenant compte du contexte clinique et psychologique, des effets secondaires potentiels, des difficultés d'observance, des antécédents, du souci d'épargner les molécules pour des phases ultérieures de traitement,

des interactions potentielles avec d'autres traitements ou pathologies en cours.

Après initiation d'un traitement : il est recommandé d'effectuer une première mesure à un mois (la charge virale doit diminuer d'au moins deux log₁₀ copies/ml), puis au troisième mois (la charge virale doit être inférieure à 400 copies/ml). En cas de rebond de la charge virale sous traitement, un changement de traitement ne sera envisagé qu'après un contrôle de la charge virale. Chez les patients en échec, une analyse des concentrations des inhibiteurs nucléosidiques, non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou des inhibiteurs de protéase sera réalisée afin, si besoin, d'adapter les posologies pour optimiser le traitement.

■ TESTS GENOTYPIQUES DE RESISTANCE DU VIH AUX ANTIRETROVIRAUX

Les techniques de routine utilisent le séquençage par méthode de Sanger après amplification par RT-PCR, des gènes codant les protéines cibles des antirétroviraux : la transcriptase inverse, la protéase ou la gp41. Il existe des kits commerciaux dont les résultats sont bien corrélés à ceux obtenus par séquençage classique. Les algorithmes d'interprétation du génotype, continuellement mis à jour en fonction des données bibliographiques et des études clinico-virologiques les plus récentes, doivent être consultés : site <http://www.hivfrenchresistance.org> (algorithme du groupe résistance de l'AC11 de l'ANRS, algorithme de référence en France).

Les recommandations actuelles sont d'effectuer un test génotypique de résistance associé à la détermination du sous-type viral lors du bilan initial de toute infection par le VIH et au moment de l'initiation du traitement en cas de possibles réexpositions, ainsi qu'en cas d'échappement thérapeutique. Dans ce dernier cas, le choix de la nouvelle combinaison d'antirétroviraux sera guidé par les résultats des tests génotypiques, l'histoire thérapeutique du patient et les dosages d'antirétroviraux. Dans ces situations, la détermination génotypique du tropisme CCR5 est utile si la prescription d'antagonistes du co-récepteur CCR5 est envisagée.

Ils ne sont pas réalisés en routine ; toutefois, leur intérêt persiste dans l'évaluation de nouvelles molécules et chez les patients multitraités.

basses d'inhibiteur de protéase (IP) ou d'INNTI peut expliquer, au moins partiellement, les raisons d'un échec ; celles-ci peuvent correspondre soit à un défaut temporaire d'observance (oubli, arrêt, voyage...), soit à des interactions médicamenteuses délétères, y compris entre molécules antirétrovirales. Le prélèvement sanguin sera effectué le matin avant la prise, en respectant les horaires par rapport à l'intervalle habituel entre deux prises. En début de traitement, les prélèvements doivent être réalisés à l'état d'équilibre, entre J15 et le premier mois pour les IP et l'éfavirenz et à partir du premier mois pour la névirapine. La posologie des médicaments antirétroviraux, l'heure et la date de la dernière prise et l'heure et la date du prélèvement doivent obligatoirement accompagner le prélèvement pour assurer la meilleure interprétation. Actuellement, les techniques utilisées sont chromatographiques (chromatographie liquide haute performance, CLHP ou chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem, LC-MSMS).

POUR EN SAVOIR PLUS

- Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010. Recommandations du groupe d'experts. Paris : La Documentation Française ; 2010. 417 p. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/rapport-2010-sur-la-prise-en-charge-medicale-des-personnes-infectees-par-le-vih-sous-la-direction-du-prpatrick-yeni.html>
- www.sante-sports.gouv.fr/signature-de-l-arrete-concernant-les-diagnostics-vih-et-les-conditions-de-realisation-du-test-rapide.html
- www.has.fr Rapport de la HAS « Dépistage de l'infection par le VIH en France – Modalités de réalisation des tests de dépistage » octobre 2008.
- Bigaillon C., Mérens A., Rapp C. *Intérêt des tests génotypiques de résistance du VIH aux antirétroviraux en pratique clinique quotidienne*. Revue Française des laboratoires 2010 ;422 :69-82.
- Cazein F., Le Strat Y., Le Vu S. et al. Dépistage de l'infection par le VIH en France, 2003-2011. In: VIH/sida en France : données de surveillance et études. BEH 46-47. 1er décembre 2012 : 523-541.
- Société française de microbiologie, *Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)*, In : REMIC : Société Française de Microbiologie Ed ;2015 :715-28.

biomnis – biomnis

TESTS PHENOTYPIQUES

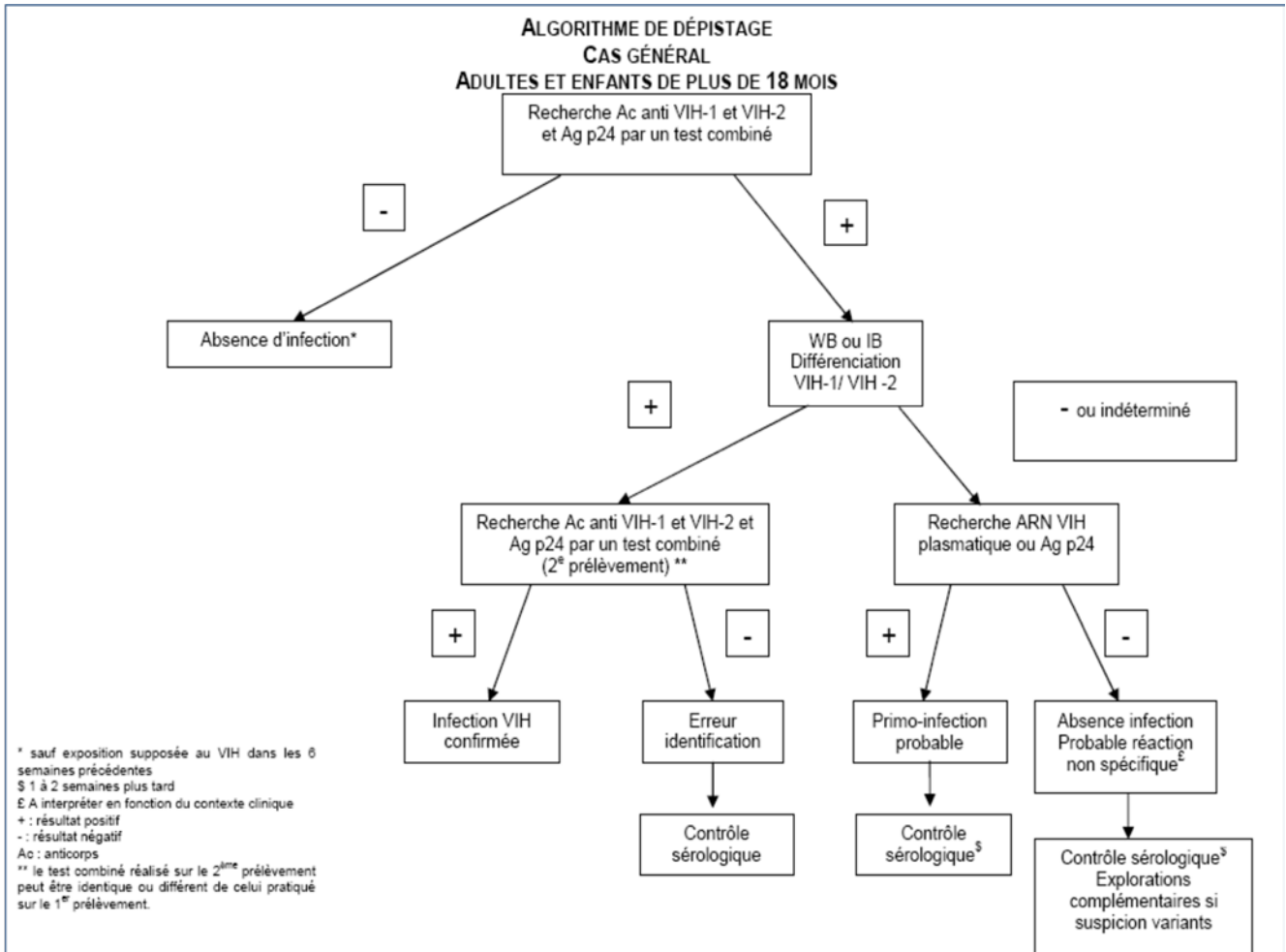
■ ADN PROVIRAL

Actuellement, la recherche de l'ADN proviral a un intérêt majeur pour détecter la contamination de nouveau-nés de mères séropositives.

■ DOSAGES PLASMATIQUES DES ANTIRETROVIRAUX

La mise en évidence de concentrations résiduelles

Fig. 2 Algorithme du diagnostic de l'infection VIH



HAS 2008