

Dépistage et confirmation des infections par le VIH en France

Le dépistage et la confirmation des infections par le VIH sont bien codifiés en France (recommandations de la HAS 2008-2009 et arrêté du 28 mai 2010). Toutefois, des difficultés d'interprétation persistent, dues principalement à la grande diversité génétique des souches circulant en France.

D'immenses progrès ont été réalisés, mais des difficultés d'interprétation des tests de dépistage et de confirmation du VIH persistent, 27 ans après la mise à disposition des premiers tests en France. Ces difficultés sont dues en grande partie à la diversité génétique des souches.

Diversité génétique du VIH : conséquences antigéniques pour le diagnostic

Quatre groupes de VIH-1 circulent actuellement en France : le groupe M (majeur), 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, 8 groupes sont décrits (de A à H) dont deux diffusent de manière épidémique (les autres sont retrouvés ponctuellement) : les VIH-2A (2/3 des cas de VIH-2 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 majoritaire (59 % des cas) et plus volontiers 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). Les conséquences de la variabilité des souches sont nombreuses : le *monitoring* des charges virales et le génotypage des souches non VIH-1 sous-type B pose un problème ; de plus, ces souches infectantes induiront des anticorps (Ac) dont les idiotypes seront moins affins vis-à-vis des Ag « standards VIH-1 sous-type B » des tests de dépistage (aboutissant à des tests faussement négatifs).

Situation épidémiologique en France

En 2011, 6 100 personnes ont découvert leur séropositivité en France, surtout des hommes homosexuels (40 %) et des hétérosexuels nés à l'étranger (40 %) dont 75 %,

en Afrique sub-saharienne. Ces sujets sont infectés dans 98 % des cas par un VIH-1, dans 2 % des cas par un VIH-2 et dans environ 0,1 %, il s'agit de coinfections VIH-1/VIH-2 (données BEH du 30 novembre 2012). Parmi les VIH-1 de groupe M (majoritaires), les sous-types non B représentent 41 % des cas ; et les VIH-1 de groupe O, 0,1 % des cas. La proportion d'infections récentes (< 6 mois) est actuellement de 23,6 % (IC95 : 22,8-25,4) toutes populations confondues, mais de 41 % chez les homosexuels *versus* 17 % chez les personnes contaminées par rapports hétérosexuels.

Contraintes du dépistage et confirmation de l'infection à VIH

Après la contamination, il existe une période d'éclipse de 8 à 15 jours au cours de laquelle tous les tests sont négatifs (y compris la charge virale) alors que la personne infectée peut transmettre l'infection. Puis la charge virale augmente rapidement, suivie quelques jours plus tard de l'apparition de l'Ag p24 (dès 30 000 à 50 000 copies d'ADN/ml (**en moyenne ARN+ à J11 et Ag p24+ à J14**)).

Les recommandations du dépistage en France (HAS octobre 2008 et octobre 2009), modifiées par un arrêté paru au JO du 28 mai 2010, sont les suivantes :

- le dépistage se fait isolément sur le sérum ou le plasma de chaque individu avec un test EIA marqué CE et à lecture objective de détection combinée des anticorps anti-VIH-1 et VIH-2 et de l'Ag P24 au seuil de 2 UI/ml ;
- s'il est positif, une confirmation est nécessaire par Western-blot (WB) ou immuno-blot, réalisée à l'initiative du biologiste médical, sur le même échantillon sanguin, et permettant de différencier une infection à VIH-1 ou à VIH-2 ;
- si la confirmation est négative ou douteuse, il faut effectuer une recherche de l'Ag p24 du VIH1 avec un réactif marqué CE (seuil : 2 UI/ml) et confirmer par neutralisation s'il est positif ;

- lorsqu'il en a la possibilité, le biologiste médical peut réaliser à la place de cette détection, une recherche d'ARN viral plasmatique du VIH-1.

Grâce à l'utilisation de nouveaux tests performants (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 (arrêté du 28 mai 2010).

En pratique, si le WB est négatif ou indéterminé, il convient de demander un Ag p24 ou une charge virale VIH-1 avec un contrôle à 6 semaines (12 semaines en cas de prophylaxie antirétrovirale).

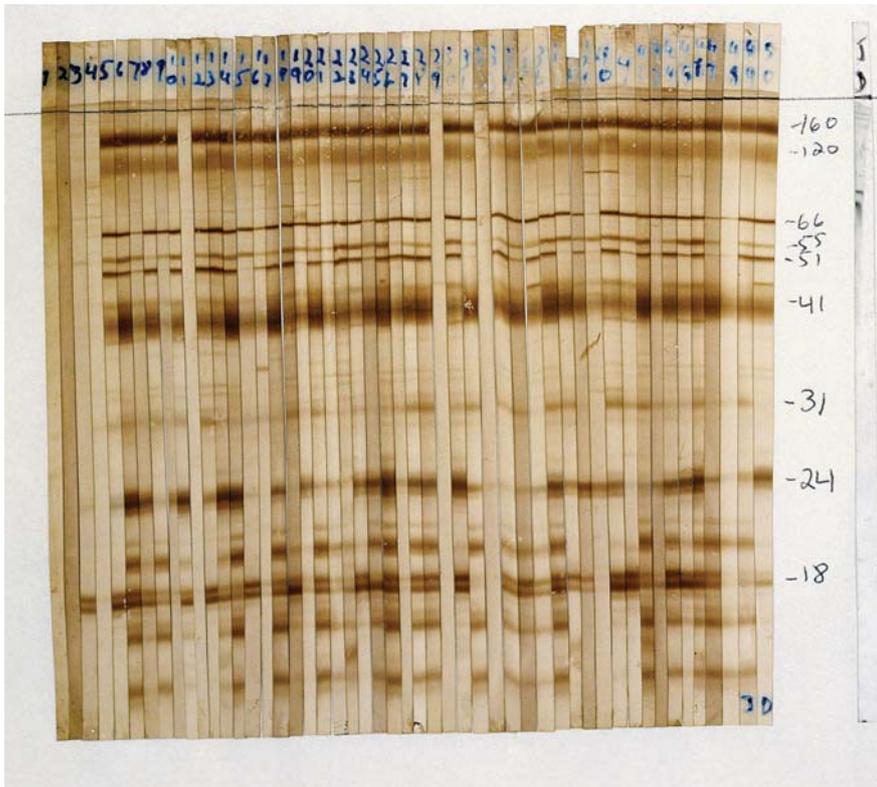
Les difficultés

La primo-infection

Les tests Western-blot peuvent se positiver chez certains patients dès la 4^e semaine, mais chez d'autres, ils peuvent rester indéterminés jusqu'à 16 semaines après la contamination. L'apparition des Ac sur le WB est notamment retardée (alors que la sérologie est positive et que la charge virale peut rester négative) chez des patients traités par antirétroviraux ou chez certains patients infectés par un VIH de groupe M sous-type A ; dans ce dernier cas, l'infection peut être confirmée *in fine* par une PCR ADN proviral sous-type A.

VIH-2

Le VIH-2 sous-type A pose peu de problèmes, mais le sous-type B a une forte réactivité croisée avec les Western-blots VIH-1. De fait, lorsqu'un patient est séropositif avec un WB positif évoquant un VIH-1, mais que la charge virale VIH-1 est négative, il faut demander une charge virale VIH-2. La différenciation VIH-1/VIH-2 est d'autant plus importante que les patients infectés par un VIH-2 sont très difficiles à traiter (ils sont résistants aux inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase ou INNRT, comme les VIH-1 de groupe O) et que nous n'avons pas le droit à l'erreur dans ces cas.



| Dépistage du sida, test "Western blot".

VIH-1 groupe O

Ces variants circulent à bas bruit. Chez certains patients infectés par un VIH-1 groupe O, le WB peut rester indéterminé jusqu'à 12 mois. Chez un patient originaire d'Afrique centrale, il faut rester très prudent dans nos conclusions ; les charges virales mesurées avec des tests performants (real time PCR® Abbott, Taqman V2® Roche) nous permettent le plus souvent de poser *in fine* le diagnostic.

Les indéterminés en sérologie et biologie moléculaire

Quelques patients, en particulier originaires d'Afrique centrale, ont depuis des années des profils indéterminés en WB avec des charges virales qui restent négatives ; pour certains, il n'est pas possible actuellement de conclure.

En cas de sérologie positive et de WB qui n'évolue pas (ou très lentement) dans le temps, la charge virale est un outil précieux de confirmation diagnostique. Néanmoins, il convient de rester prudent en raison de la grande diversité génomique des VIH ; en outre, aucun seuil à partir duquel la charge virale serait une confirmation n'a été fixé.

Le système Geenius™ HIV/2

Il s'agit d'un nouveau concept pour la confirmation et la différenciation des infections à VIH-1 et 2. Le test, unitaire, s'effectue sur sérum, plasma ou sang total, à la demande, avec une traçabilité complète et sécurisée (code-barres, caméra, connexion informatique, stockage des images et des résultats).

Les tests se présentent sous la forme de cassettes fonctionnant comme des immuno-blots. L'identification, positive, se fait en moins de 30 min. La lecture, par une caméra, et l'interprétation automatisée sur un logiciel permettent d'être beaucoup

plus sensibles que lorsque la lecture s'effectue à l'œil. Testé à l'hôpital Saint Louis, le système Geenius™ HIV1/2 a donné de très bons résultats tant sur des sérums VIH-1 que sur des VIH-2. Il devrait trouver sa place dans les laboratoires qui n'effectuent pas de WB.

Les auto-tests : est-il raisonnable de les utiliser ?

La liberté d'un sujet doit être supérieure à celle de la biologie. Les auto-tests sont une porte ouverte aux patients qui ne veulent pas aller dans un laboratoire ; il s'agit en outre d'une solution « économique » puisque le patient paye lui-même. Néanmoins, ces tests ont une sensibilité moindre, manquent les primo-infections (ils n'ont pas été faits pour cela) et ont des faux-positifs. Sur Internet, de nombreux tests circulent, de qualité très variable ; en France, la situation est plus « raisonnable » (cf tableau I).

L'avenir

De nouvelles stratégies sont développées : dépistage généralisé du VIH (accès à l'autotest ?), nouvelles stratégies de confirmation, « test and treat » : généralisation du traitement antirétroviral pour tous les séropositifs pour le VIH, développement de nouveaux antirétroviraux, nouvelles galéniques, microbicides, et mise en oeuvre d'études sur la prophylaxie pré-exposition au virus. |

Déclaration d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

CAROLE EMILE
Biologiste, rédactrice scientifique
carole.emile@biominis.com

SOURCE

D'après une communication de F. Simon (CHU Saint-Louis, Paris). 41^e colloque CNBH, Toulouse, octobre 2012.

Tableau I. Faut-il utiliser les auto-tests ?

Pour	Contre
<ul style="list-style-type: none"> • Démarche volontaire • Liberté du choix du lieu de réalisation : individuel ou communautaire • Confidentiel, anonyme • Très fort taux de non-retour pour récupérer ses résultats en laboratoire • Information immédiate : tester et traiter • Une sélection de tests validés scientifiquement • Un encadrement possible, une ouverture pour le conseil 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité moindre • Qualité des tests à surveiller • Manque la primo-infection, période la plus « à risque » • Baisse de la prévention ? • Fort taux de faux positifs • Interprétation pas toujours évidente • Psychologie – suicide • Management des déchets • Ethique : pression intra-familiale, intra-professionnelle