

## Concept suisse de test VIH : récapitulatif actualisé

Le concept de test VIH de l'Office fédéral de la santé publique exige la réponse à quatre questions diagnostiques : 1. Le patient est-il réellement infecté par le VIH? 2. Si oui, quelles sont les caractéristiques du virus? 3. Quelle est la charge virale? 4. Quel est le pourcentage d'infections à VIH récentes parmi les nouvelles infections déclarées? – Sur le plan de l'organisation, le dépistage du VIH est réalisé par un laboratoire clinique reconnu par l'OFSP, un cabinet médical ou un centre de dépistage du VIH. Depuis 2010, la confirmation du VIH incombe au Centre national pour les rétrovirus (CNR). Pour le compte de celui-ci, l'un des onze laboratoires déclarants régionaux applique à chaque nouveau diagnostic de VIH une procédure standardisée, afin de déterminer si des réponses aux quatre questions sont déjà disponibles, puis il réalise les analyses qui restent à faire. En même temps que les résultats, il indique au médecin traitant, par une interprétation de cas standardisée, si toutes les exigences formulées dans le concept de test sont remplies ou si des lacunes subsistent. C'est ensuite au médecin de demander les analyses manquantes. Une copie anonymisée des résultats, tenant lieu de déclaration de VIH, est envoyée aux autorités sanitaires (cantonales et fédérales), ainsi qu'au CNR. Celui-ci contrôle chaque déclaration, exige le cas échéant des correctifs ou des compléments, et établit un rapport annuel à l'intention de l'OFSP.

### Diagnostic du VIH : les quatre questions et l'organisation

L'OFSP a introduit en 1985 un concept de test VIH, afin de garantir la fiabilité optimale du diagnostic d'infection par le VIH, un diagnostic lourd de conséquences. A l'origine, ce concept devait surtout permettre d'affirmer qu'un patient était réellement infecté par le virus, mais la palette des questions s'est sensiblement élargie depuis. Dès que le diagnostic d'infection VIH est confirmé, deux autres questions se posent : celle des propriétés génétiques et biologiques du virus et celle de la quantité de virus dans le plasma. Connaître le type de virus (HIV-1, HIV-2) est indispensable pour choisir le test VIH adapté et définir la composition de la thérapie antirétrovirale (TAR). En effet, les tests de charge virale les plus cou-

rants sur le marché ne détectent que le VIH-1 et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) sont généralement inefficaces contre le VIH-2, comme d'ailleurs contre les VIH-1 du groupe O. Pour définir la TAR [1] optimale, il faut également connaître les résistances liées aux mutations du virus. Comme on estime aujourd'hui que toutes les personnes infectées par le VIH ont en principe besoin d'une TAR1, il est nécessaire de répondre à ces questions importantes dès le diagnostic, afin de pouvoir individualiser le traitement. Pour la surveillance nationale du VIH, une autre question se pose : parmi les nouvelles infections à VIH déclarées, combien sont véritablement récentes, c'est-à-dire ont débuté dans les douze derniers mois? On ne peut répondre à cette quatrième ques-

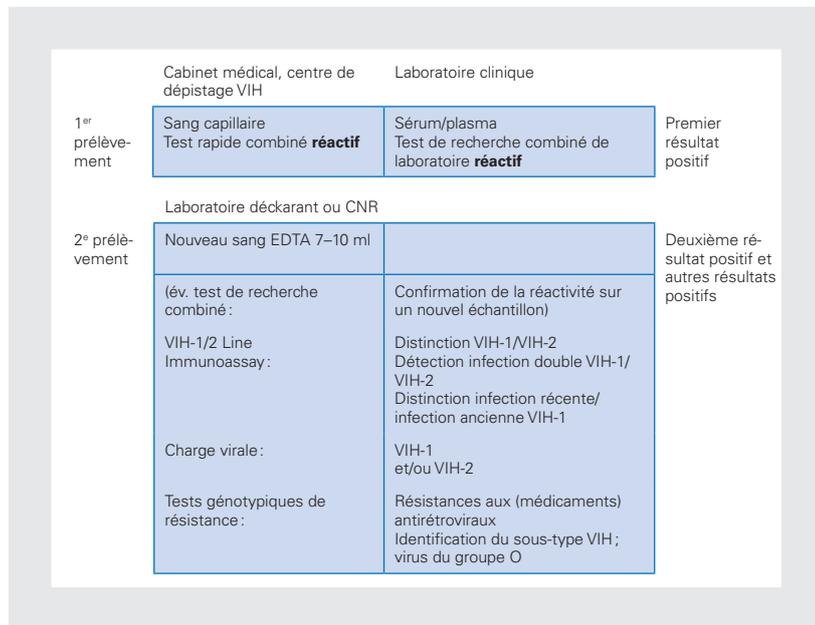
tion que si l'on a les réponses aux trois premières.

En ce qui concerne l'organisation, le dépistage du VIH incombe aux laboratoires de diagnostic médical (laboratoires cliniques) reconnus par l'OFSP, aux cabinets médicaux et aux centres de dépistage du VIH. La confirmation du VIH est depuis 2010 sous la responsabilité du Centre national pour les rétrovirus (CNR). [2] Les onze anciens laboratoires régionaux de confirmation du VIH, chargés de déclarer le VIH, sont désormais les « laboratoires déclarants ». Sur mandat du CNR, ils reçoivent les résultats disponibles pour tout nouveau diagnostic d'infection VIH, réalisent les tests exigés par le concept de test VIH, qui n'ont pas encore été faits, et communiquent les résultats au médecin traitant. La série de tests la plus simple et privilégiée par le CNR est représentée sur la figure 1. Les laboratoires déclarants du VIH envoient la déclaration aux autorités de santé et indiquent au médecin traitant si toutes les dispositions du concept de tests sont respectées ou si des lacunes subsistent.

Pour accomplir ces différentes tâches, les laboratoires déclarants utilisent un formulaire électronique mis au point par le CNR [3]. Cet outil parcourt les différentes étapes du processus de confirmation du VIH et, à partir des résultats indiqués, génère une interprétation de cas standardisée (figure 2). Si toutes les conditions sont remplies, la réponse « YES » apparaît dans la fenêtre *Meets ALL SFOPH requirements* (satisfait à toutes les exigences de l'OFSP). Si ce n'est pas le cas, il indique ce qu'il reste à faire. Les laboratoires déclarants envoient l'interprétation du cas au médecin traitant en même temps que la déclaration VIH complémentaire. C'est ensuite au médecin de combler les éventuelles lacunes informatives.

Toutes les données, anonymisées, sont en outre envoyées par voie électronique à l'OFSP et tiennent lieu de déclaration de cas de laboratoire. Une copie est adressée au CNR. Celui-ci surveille ainsi en continu la qualité des confirmations qu'il reçoit et, au besoin, exige des correctifs ou des compléments. Chaque année, il évalue la qualité des déclarations et établit un rap-

Figure 1:  
**Déroulement idéal du processus de confirmation du VIH**



Déroulement idéal du processus de confirmation du VIH. Sur le premier échantillon (sang capillaire ou sérum/plasma), on ne réalise que le dépistage du VIH par des tests combinés certifiés CE. Pour la confirmation, on envoie un second prélèvement de sang frais sur tube EDTA au laboratoire déclarant ou au CNR, qui pratiquent tous les tests nécessaires.

port à l'intention de l'OFSP. Le tableau 1 récapitule les différentes questions, les domaines de tâches, dont elles relèvent, les exigences, auxquelles les tests doivent satisfaire, et les compétences définies pour ces tâches. Les explications détaillées sont données ci-après. L'adresse du CNR et celles des laboratoires déclarants figurent sur le tableau 2.

**Question 1: le patient est-il infecté par le VIH?**

Tous les tests spécifiques du VIH, qu'il s'agisse de tests de dépistage ou de confirmation, contribuent à répondre à cette question primordiale. Le choix des tests doit tenir compte du fait que les méthodes employées pour le diagnostic du VIH pédiatrique chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à l'âge de 18 mois ne sont pas les mêmes que chez les adultes et les enfants plus âgés.

*a) Dépistage du VIH chez les adultes et les enfants de plus de 18 mois*  
Pour le dépistage du VIH, il convient d'utiliser uniquement les tests certi-

Figure 2:  
**Interprétation de cas standardisée**

<b>Overall Case Interpretation</b> (combined data of 1st, 2nd & 3rd specimen)		<b>CASE: 16338-M0-41018</b>
95	<b>Meets ALL SFOPH 2006 requirements (YES / NO)</b>	<b>YES</b>
96	Clear reactivity in >= 2 different types of HIV tests	<b>YES</b>
97	Positive, non-discrepant results in >= 2 different samples	<b>YES</b>
98	HIV Type (HIV-1 or/and HIV-2)	<b>HIV-1</b>
99	Likely HIV-1 Group (M or O)	<b>Probably M, but this will be known only after resistance testing !</b>
100	<b>HIV-1 viral load, as by Roche's or Abbott's test(s) [copies/ml]</b>	<b>111'111</b>
101	Viral Load, as by PERT Assay [copies/ml]	
102	Comments regarding the plausibility of Viral Load (VL)	<b>(no comments)</b>
103	Likely duration of infection (applies only to HIV-1)	<b>Probably longer than 3 to 6 months</b>
104	Genetic Resistance Testing (GRT) Comments	<b>GRT (PR+RT+IN) recommended for all newly diagnosed HIV-1 infections!</b>
105	Confirmatory Lab's Own Comments:	
106		

Interprétation de cas standardisée. Elle combine les résultats des tests effectués sur tous les échantillons analysés de la personne séropositive et indique si les exigences formulées dans le concept de test VIH de l'OFSP sont satisfaites. Dans l'exemple présenté, toutes les exigences sont satisfaites, à l'exception des tests de résistance du VIH en cours: au moins, deux types différents de tests VIH étaient réactifs, le résultat de deux prélèvements différents était clairement positif et le type de VIH identifié était le VIH-1. En raison de la rareté des infections par des virus n'appartenant pas au groupe M, le fait que ce soit un VIH-1 de ce groupe est vraisemblable, mais doit être confirmé par des tests de résistance. La charge virale – 111 000 copies/ml – est suffisamment élevée et n'a pas besoin d'être confirmée par le test PERT; un commentaire n'est donc pas nécessaire. En raison des résultats de l'Inno-Lia, une infection datant de plus de trois à six mois est pratiquement certaine.

Dans cet exemple, les tests réalisés sont les suivants: premier test de dépistage du VIH combiné (comme il était réactif, le laboratoire déclarant a réalisé gratuitement un second test de dépistage du VIH combiné), Inno-Lia HIV I/II Score et charge virale du VIH. Ces trois tests – à l'exception des tests de résistance en cours – ont suffi pour satisfaire à toutes les exigences du concept de test.

fiés CE, qui détectent aussi bien les anticorps anti-VIH que l'antigène p24 du VIH-1 (tests combinés ou tests de 4<sup>e</sup> génération). A l'heure actuelle, les tests combinés ne sont plus réservés aux laboratoires de diagnostic médical; sous forme de tests rapides, ils sont également à disposition des cabinets médicaux et des centres de dépistage du VIH[4]. La recherche de l'antigène dans le cadre du dépistage du VIH est importante, car elle permet de repérer aussi les personnes hautement infectieuses au stade de primo-infection VIH (PHI)[5,6]. La détection de l'ARN viral par RT-PCR et d'autres techniques d'amplification spécifiques de séquences, permettent de détecter l'infection VIH un peu plus tôt que les tests de dépistage combinés. Dans l'étude la plus complète réalisée jusqu'à présent sur la phase précoce de l'infection VIH (Fiebig et al.), ces techniques étaient positives en moyenne 5 jours plus tôt que les tests de recherche de l'antigène (intervalle de confiance à 95% : 3,1–8,1 jours)[7]; ceux-ci étaient positifs 5,3 jours en moyenne (de 3,3 à 7,7) plus tôt que les tests sensibles de troisième génération de dosage des anticorps IgM, qui, eux, deviennent positifs environ trois semaines après l'infection[8]. D'après ce premier modèle de Fiebig, le temps médian nécessaire à leur mise en évidence était de 10–11 jours après l'infection pour l'ARN du VIH-1 et de 16 jours pour l'antigène p24. Un second modèle employé par Fiebig et al. a conclu que l'ARN du VIH-1 devient positif 7 jours avant l'antigène p24 – soit au 9<sup>e</sup> jour après l'infection – pour une limite de détection de 50 copies/ml et 11 jours avant l'antigène p24 pour 1 copie/ml, donc une semaine déjà après l'infection (valeurs médianes).

Mais attention : les médianes impliquent que, au moment indiqué, seules 50% des personnes infectées par le VIH sont positives et que, par conséquent, 50% présentent encore un résultat négatif. Des études antérieures avaient conclu que la séroconversion peut exceptionnellement être plus tardive[9-11]. Comme l'ont montré Fiebig et al., l'ARN-PCR, l'antigène et les anticorps deviennent rapidement positifs, les uns après les autres, comme l'indique l'étroitesse de l'intervalle

de confiance à 95%; de ce fait, même les tests VIH moléculaires, pourtant très sensibles, restent négatifs jusqu'au dernier moment dans les quelques cas, où la séroconversion est retardée. Les essais réalisés sur des modèles animaux ont montré que le virus, qui semble ne pas diffuser au début, peut rester plus ou moins longtemps dans les tissus lymphatiques à proximité de la porte d'entrée[11]. De plus, dans une étude réalisée chez l'être humain, on a observé chez 6 patients sur 15, de 9 à 25 jours (médiane 18) avant la multiplication rapide et définitive du virus, des épisodes marqués par une virémie transitoire très basse, appelés « blips » [12]. Les résultats de cette étude montrent clairement que l'intervalle entre l'événement infectieux et le début de la multiplication rapide et définitive du virus dans le sang varie énormément aussi chez l'être humain. Cette propriété biologique n'a évidemment pas changé malgré les progrès du diagnostic du virus, raison pour laquelle il est toujours nécessaire d'attendre trois mois pour exclure une infection VIH.

Des incertitudes persistent quant à la meilleure procédure diagnostique à appliquer pendant les premiers jours ou les premières semaines après une situation à risque. Chez les personnes ayant des antécédents d'exposition au VIH, qui présentent déjà des symptômes de primo-infection VIH[1] (PHI), un test de dépistage du VIH combiné doit être effectué immédiatement. En l'absence de symptômes PHI, un premier test de dépistage du VIH combiné n'a d'intérêt que 10 à 14 jours après l'événement à risque. Même si le résultat de ce premier test est négatif, il importe de signaler à la personne qu'une infection VIH reste possible et que c'est justement au stade précoce d'infection que le risque de transmettre le virus à d'autres personnes est particulièrement élevé. Dans cette situation, il faut lui proposer un autre test après deux semaines (ou dès que des symptômes apparaissent). S'il est toujours négatif après ces deux semaines, il convient d'attendre trois mois pour effectuer le test de dépistage du VIH définitif. Un test combiné négatif après trois mois exclut définitivement une infection

VIH.

#### b) Dépistage du VIH chez les nouveau-nés et les nourrissons

Quand le statut VIH de la mère d'un nourrisson ou d'un jeune enfant n'est pas connu (en cas d'adoption p. ex.), il faut commencer par un test de dépistage du VIH certifié CE, comme chez les enfants plus âgés et les adultes. Si le résultat est négatif, aucun test supplémentaire n'est nécessaire. En revanche, si le test est réactif, cela laisse supposer qu'il y a eu exposition au VIH et d'autres tests doivent être effectués, afin de déterminer le statut VIH de l'enfant.

Etant donné que les IgG maternelles, et donc les anticorps spécifiques du VIH, parviennent en grande quantité au fœtus par transport actif transplacentaire, tous les enfants de mères séropositives naissent avec des anticorps anti-VIH maternels et présentent donc un test de dépistage du VIH réactif. Par conséquent, on ne peut pas utiliser les tests, qui détectent les anticorps anti-VIH pour le diagnostic d'une infection VIH pédiatrique jusqu'à la disparition complète des anticorps maternels, c'est-à-dire peu avant l'âge de 2 ans. Une infection VIH durant cette période ne peut donc être mise en évidence que par des tests établissant la présence de composants du virus (acides nucléiques ou protéines VIH). Comme de nombreux laboratoires suisses quantifient systématiquement l'ARN du VIH-1, on recherche en général l'ARN viral, mais plus rarement l'ADN du VIH associé aux cellules, également recommandé par l'OMS [13]. A noter que le VIH-2 n'est pas reconnu par les tests actuellement disponibles sur le marché pour quantifier l'ARN du VIH-1. Si le type de VIH (1 ou 2) de la mère n'est pas connu, on demande d'abord, lors du premier prélèvement sanguin chez le nouveau-né, un Line-Immunoassay (Inno-Lia® VIH I/II Score), afin de pouvoir utiliser ensuite le test viral qui convient : soit une RT-PCR pour l'ARN du VIH-1 dans le plasma, soit une PCR pour l'ADN proviral du VIH-2 dans les PBMC.

Un test doit être immédiatement demandé en cas d'exposition symptomatique ou bien à 1, 2 ou 6 mois chez les enfants asymptomatiques, selon les expériences pluriannuelles de l'étude de Cohorte MoCHIV (*Swiss Mother+Child HIV Co-*

hort). Comme la prophylaxie antirétrovirale est devenue la règle aujourd'hui, les tests PCR chez les nouveau-nés infectés par le VIH peuvent encore être négatifs à l'âge de 1 ou 2 mois. Après 3 et 6 mois, leur sensibilité est en général suffisante[14] et les enfants, dont la PCR est toujours négative à cet âge, ne sont vraisemblablement pas infectés. Un test définitif est effectué à l'âge de 24 mois, de préférence un test de dépistage du VIH combiné certifié CE, solution la moins coûteuse. Un résultat négatif exclut définitivement une infection VIH de l'enfant.

Pour l'établissement d'un diagnostic positif chez un nouveau-né ou un nourrisson, les règles valables pour les tests de confirmation sont les mêmes que chez l'adulte (cf. paragraphe suivant). Il faut se montrer prudent, si la charge virale est très basse, par ex., « positif avec moins de 20 copies/ml ». Dans le domaine pédiatrique, ces résultats sont généralement négatifs lors des tests du VIH ultérieurs; il ne faut donc pas communiquer trop vite un résultat faiblement positif de ce genre. En revanche, si l'ARN du VIH-1 est mis en évidence lors du premier prélèvement avec suffisamment de certitude, autrement dit, s'il est présent en une quantité nettement mesurable, et que les tests de résistance sont également réalisés avec succès lors d'un prélèvement ultérieur, on peut considérer l'infection VIH pédiatrique comme certaine et on dispose de toutes les informations virologiques nécessaires au traitement antirétroviral.

*c) Confirmation ou certitude du diagnostic d'infection VIH*

Pour pouvoir avancer avec certitude un diagnostic d'infection VIH, un principe est essentiel: il faut qu'au moins deux tests spécifiques du VIH différents soient positifs et que deux résultats soient positifs sans ambiguïté sur au moins deux échantillons indépendants, c'est-à-dire un premier prélèvement, puis un second. L'interprétation de cas standardisée établie par le laboratoire déclarant doit répondre « YES » aux deux premiers critères (*Clear reactivity in >= 2 different types of HIV tests et Positive, non-discrepant results in >= 2*

*different samples*). La combinaison de tests choisie n'influe pas sur le résultat final, il suffit que les tests soient spécifiques du VIH. Il est préférable de combiner les tests de dépistage avec les tests nécessaires pour répondre aux questions 2 à 4. Si le laboratoire déclarant VIH ne reçoit qu'un seul échantillon à analyser, le laboratoire clinique doit impérativement lui indiquer, sur le formulaire de demande, les résultats obtenus avec des prélèvements indépendants, afin que les critères 1 à 4 puissent être satisfaits.

Dans pratiquement tous les cas, les deux échantillons et les tests disponibles aujourd'hui permettent de clairement confirmer ou exclure l'infection VIH. Pour les rares exceptions, par ex., des personnes présentant plusieurs fois un résultat réactif au test de dépistage, un Inno-Lia douteux et une PCR disponible sur le marché négative, le CNR a développé une ADN-PCR diagnostique ultrasensible (MEGA-PCR). Cette PCR analyse les échantillons avec une très grande quantité d'ADN (jusqu'à 500 µg au lieu de 1 à 2 µg normalement) et sa sensibilité est donc évidemment beaucoup plus élevée[15].

**Question 2: Quelles sont les propriétés du virus?**

*a) Distinction entre VIH-1 et VIH-2, doubles infections, détection des virus du groupe O*

Les infections par le VIH-2 ou le groupe O du VIH-1 doivent être identifiées le plus rapidement possible, car ces virus exigent un autre traitement et, pour ce qui est du VIH-2, aussi une autre méthode de détermination de la charge virale.

Les personnes ayant un lien épidémiologique avec l'Afrique de l'Ouest (Côte d'Ivoire, Ghana, Sénégal, Guinée-Bissau ou Cameroun, p. ex.) ou avec une ancienne colonie portugaise sont davantage susceptibles d'être infectées par le VIH-2. Les examens commencent par des tests sérologiques. L'Inno-Lia® VIH I/II Score, un test immunoenzymatique sur bandelette, a fait ses preuves pour la détermination des différents types; outre les anticorps contre cinq antigènes du VIH-1, il met en évidence les anticorps contre les protéines d'enveloppe gp105 et gp36 du VIH-2[16]. Ce test, qui sert aussi à surveiller l'épidémie de VIH

en Suisse, est donc réservé aux laboratoires déclarants VIH et au CNR[17].

Des résultats positifs pour le VIH-2 avec l'Inno-Lia doivent être confirmés par une PCR pour le VIH-2. Ce test est aussi utilisé en cas de doute, en particulier quand les anticorps réagissent avec les antigènes d'enveloppe aussi bien du VIH-1 que du VIH-2, de sorte que l'on a peut-être affaire à une double infection. L'ARN du VIH-2 n'est pas toujours mis en évidence dans le plasma, même chez les patients non traités, et surtout chez les personnes encore asymptomatiques. Pour confirmer une infection par le VIH-2, il faut donc spécifiquement mettre en évidence l'ADN du VIH-2 dans les cellules infectées, ce qui nécessite du sang prélevé dans un tube EDTA et non pas seulement du plasma. Comme la concentration des cellules infectées par le VIH-2 est généralement faible (moins de 1 copie/µg d'ADN), on utilise un grand échantillon d'ADN, comme dans la PCR High-Input (MEGA), afin d'obtenir une sensibilité suffisante[18]. La MEGA-PCR, uniquement réalisée au CNR, nécessite 4 x 10 ml de sang EDTA.

Actuellement, l'Inno-Lia est aussi le meilleur test pour détecter les doubles infections, à VIH-1 et à VIH-2. En principe, une mesure de la charge virale de VIH-1 positive prouve bien une infection par le VIH-1, mais elle ne peut pas exclure une infection concomitante par le VIH-2. Si l'Inno-Lia montre une double infection, on détermine donc séparément la charge virale pour le VIH-1 et pour le VIH-2.

En outre, le diagnostic est problématique pour les très rares virus VIH-1 du groupe O, qui sont naturellement résistants contre tous les NNRTI et que l'on trouve principalement chez les patients ayant un lien épidémiologique avec certains pays d'Afrique de l'Ouest (Cameroun, Gabon et Guinée équatoriale). L'identification de ces virus du groupe O est importante, parce qu'ils exigent un traitement VIH différent (les NNRTI sont tous inefficaces). Les versions antérieures des tests de détermination de la charge virale du VIH-1 de Roche ne détectaient pas les virus du groupe O; de ce fait, la recherche de ces virus

Tableau 1:  
Les quatre questions du diagnostic de VIH : tâches, exigences et compétences

Question	Tâches	Exigences	Compétence
1. Le patient est-il infecté par le VIH?	Dépistage du VIH >18 mois	Test VIH 1/2/O certifié CE anticorps + antigène, test combiné pour laboratoire et comme test rapide	Laboratoires cliniques reconnus par l'OFSP, cabinets médicaux ou centres de dépistage du VIH Laboratoires déclarants VIH CNR
	Garantie (confirmation) du diagnostic	2 tests différents certifiés CE sont clairement réactifs/positifs 2 échantillons différents donnent un résultat clairement réactif/positif	Ensemble: laboratoires cliniques reconnus par l'OFSP, cabinets médicaux ou centres de dépistage du VIH Laboratoires déclarants VIH CNR
	Dépistage néonatal / pédiatrique du VIH <18 mois	Si le statut VIH de la mère est inconnu: test VIH 1/2/O certifié CE anticorps + antigène, test combiné pour savoir si l'enfant a été exposé au VIH Test VIH-1/2 certifié CE Line Immunoassay pour identifier le test correct (VIH-1 ou VIH-2) lors du premier examen; puis:	Laboratoires déclarants à Bâle et Genève; CNR
		pour le VIH-1: ARN-VIH-1 dans le plasma et/ou pour le VIH-2: ADN-VIH-2 dans les PBMC par (MEGA) PCR	Laboratoires déclarants à Bâle et Genève; CNR CNR
2. Quelles sont les propriétés du virus?	Distinction entre VIH-1 et VIH-2, détection des doubles infections VIH-1 et VIH-2	Test VIH-1/2 certifié CE Line Immunoassay	Laboratoires déclarants CNR
	Confirmation de l'infection par le VIH-2	(MEGA) PCR pour l'ADN-VIH-2 dans les PBMC	CNR
	Résistance aux médicaments antirétroviraux	Tests génotypiques de résistance au moins des régions PR et RT, plus si possible des régions IN	Laboratoires déclarants à Bâle, Genève, Lausanne; CNR CNR pour le VIH-2 et le VIH-1 du groupe O
	Identification du VIH-1 du groupe O	Le plus simple: par séquençage dans le cadre des tests génotypiques de résistance ADN-PCR et ARN-PCR spécifiques du groupe O	CNR; les laboratoires déclarants VIH envoient au CNR les isolats ne pouvant pas être amplifiés malgré une charge virale VIH-1 suffisante CNR
3. Quelle est la charge virale?	Quantification du VIH-1	Test de charge virale certifié CE pour le VIH-1	Laboratoires cliniques reconnus par l'OFSP Laboratoires déclarants VIH CNR
	Quantification du VIH-2	Mise en évidence indépendante des séquences, par test PERT	CNR
	Double infection, VIH-1 et VIH-2	Test de charge virale certifié CE pour le VIH-1 ARN-VIH-2, qualitatif ou quantitatif	Laboratoires déclarants, CNR CNR
	Vérification d'une charge virale HIV-1, mesurée avec les tests disponibles sur le marché, <1000 copies/ml	Mise en évidence indépendante des séquences, par test PERT	CNR
4. Quel est le pourcentage d'infections VIH récentes parmi les nouvelles infections déclarées?	Détermination du pourcentage d'infections récentes (<12 mois) parmi les cas déclarés	Résultat secondaire du Line Immunoassay VIH-1/2	Laboratoires déclarants VIH CNR OFSP
Doutes et problèmes de toutes sortes		Suivant le problème	CNR

Abréviations: PR, protéase; RT, transcriptase inverse; IN, intégrase; PBMC, cellules mononucléées du sang périphérique

chez les patients ayant reçu récemment un diagnostic d'infection à VIH-1 pouvait se limiter aux rares cas, pour lesquels la charge virale n'était pas détectable par le test de Roche. Les versions actuelles des tests de charge virale les plus employés sur le marché (Roche, Abbott) détectent aussi les virus du groupe O. On ne peut donc plus, aujourd'hui, limiter la recherche de candidats à ce groupe aux quelques cas présentant une charge virale non détectable par le test de Roche, ni diagnostiquer les virus du groupe O autrement que dans le cadre des tests génotypiques de résistance (GRT). Malheureusement, il n'est pas certain que les techniques employées en Suisse soient toutes à même d'amplifier les virus du groupe O dans les domaines du génome intéressants pour les GRT. Dans les cas où, malgré une charge virale en soi assez élevée pour le GRT, l'amplification ne réussit pas, il faut donc penser à un virus du groupe O comme cause possible de cet échec. On peut alors transmettre ces cas au CNR, car celui-ci dispose d'un GRT, qui fonctionne aussi, comme cela a été prouvé, pour les virus du groupe O.

*b) Détection des mutations entraînant des résistances*

La connaissance des mutations du virus, qui entraînent une résistance aux médicaments antirétroviraux et qui sont susceptibles d'être présentes avant le début du traitement, est une base importante pour toute TAR[19]. Les virus résistants, transmis lors de l'infection, deviennent souvent minoritaires car les virus « sauvages » se répliquent mieux; ils restent cependant archivés dans des cellules infectées de façon latente. Il est important de faire les premiers tests de résistance le plus tôt possible, dès le diagnostic, même si l'on n'envisage de commencer la TAR que plus tard[20]. En outre, le séquençage du virus effectué pour ces tests de résistance génétique constitue la seule possibilité de diagnostiquer les virus appartenant à des groupes exotiques comme le groupe O du VIH-1 (cf. paragraphe précédent), ce qui est pourtant essentiel pour un suivi fiable de la charge virale. En Suisse, quatre laboratoires déclarants VIH ont été autorisés par l'OFSP à réaliser les tests de résistance: ceux de Bâle,

Genève et Lausanne, plus le CNR à Zurich. L'analyse des résistances doit porter au moins sur les régions du génome PR (protéase) et RT (transcriptase inverse), ainsi que, si possible, sur la région IN (intégrase), ce qui constitue la norme diagnostique pour les patients faisant partie de l'étude suisse de cohorte VIH (SHCS).

**Question 3: Quelle est la charge virale?**

Entre-temps, différents fabricants (Roche, Abbott, BioMérieux et Siemens) commercialisent des tests qui permettent de quantifier l'ARN viral dans le plasma. Dans le cas du VIH-1, ces tests couvrent un large spectre de virus VIH-1 (les différents sous-types des groupes M et O; le test d'Abbott détecte en outre les groupes N et P, très rares jusqu'ici). Par contre, aucun test n'est encore commercialisé pour le VIH-2. On utilise à la place la *Product-Enhanced Reverse Transcriptase* (PERT) proposée par le CNR, qui mesure l'activité enzymatique de la transcriptase inverse rétrovirale dans la particule virale. Le test a une sensibilité proche de celle de la RT-PCR[21-23]. Mais comme, en tant que test destiné à mettre en évidence l'activité enzymatique virale, il est totalement indépendant des séquences, il peut quantifier tous les isolats de VIH existants. A noter en effet que des isolats rares ou nouveaux du VIH-1 sont parfois largement sous-détectés en raison des importantes différences que présentent les séquences au niveau des amorces ou des sondes [24, 25]. Ce phénomène n'a guère de conséquences pour la clinique, quand la quantité de virus est élevée (> 10000 copies/ml), tandis qu'une charge virale non détectée par erreur ou trop faible peut conduire à des estimations cliniques erronées pouvant faire croire, par ex., à une situation *d'elite controller*, voire augmenter le risque de transmission du virus à une personne tierce (comme la charge virale n'est pas détectée plusieurs fois de suite, les patients pourraient se considérer comme non infectieux au sens de la déclaration de la CFPS de 2008[26]). Pour éviter de telles complications, le concept de test VIH exige que, chez les patients, dont le diagnostic est récent et la charge virale de VIH-1 inférieure à 1000 copies/ml, ainsi

que chez ceux qui ont déjà des taux de CD4 bas ou une évolution clinique rapide, malgré une charge virale inférieure à 10000 copies/ml, une PERT soit effectuée, indépendante des séquences, de façon au moins à confirmer une charge virale basse.

**Question 4: Quel est le pourcentage d'infections VIH récentes parmi les nouvelles infections déclarées?**

Pour la surveillance nationale du VIH réalisée par l'OFSP, il est important de connaître le pourcentage des personnes ayant reçu récemment un diagnostic d'infection à VIH, qui présentent une infection récente ( $\leq 12$  mois) ou relativement ancienne. Jusqu'ici, les «detuned tests» ou STARHS (*Serologic Testing Algorithms for Recent HIV Seroconversion*)[27] étaient utilisés à cet effet. Or, il y a quelques années, des études ont révélé que les bandes du test Inno-Lia® HIV I/II Score peuvent aussi être utilisées, pour estimer le pourcentage d'infections récentes[17] et que cette méthode, contrairement à la majorité des autres STARHS, présente une grande spécificité[28]. Depuis septembre 2007, l'outil d'interprétation utilisé par les laboratoires déclarants VIH, cité plus haut, évalue automatiquement les bandes de l'Inno-Lia de chaque nouveau patient diagnostiqué, afin de déterminer la durée probable de son infection, puis il transmet les données à l'OFSP, où elles sont évaluées en même temps que celles figurant dans les déclarations complémentaires des médecins. Comme l'Inno-Lia donne pratiquement toujours des résultats complets et que plusieurs algorithmes différents peuvent être appliqués pour les calculs, il permet d'estimer avec une fiabilité élevée le pourcentage d'infections récentes dans l'ensemble des nouvelles déclarations de VIH et de suivre l'évolution de ce pourcentage dans le temps[28,29].

**Collaboration entre différents niveaux et compétences**

La collaboration des acteurs aux différents niveaux est indispensable pour optimiser la qualité du diagnostic de VIH et garantir en même temps une efficacité élevée en termes de coûts. Si le dépistage est

obligatoirement réalisé dans un laboratoire clinique reconnu par l'OFSP, peu importe toutefois que les résultats nécessaires pour répondre aux questions 1 à 4 proviennent de ce laboratoire, du laboratoire déclarant ou du CNR. Les exceptions sont l'Inno-Lia, qui ne peut être réalisé que par le laboratoire déclarant ou le CNR, les tests de résistance au VIH, qui ne peuvent être effectués que par les quatre laboratoires désignés par l'OFSP, ainsi que les tests spéciaux mis au point par le CNR (tableau 1). L'expérience générale montre que, si l'on veut disposer de toutes les informations, le plus simple est qu'elles soient générées au même endroit; le processus présenté sur la figure 1, qui attribue toutes les analyses du niveau confirmation au laboratoire déclarant ou au CNR, est donc à privilégier.

Mais les choses sont plus compliquées, si le médecin traitant préfère qu'une partie des analyses nécessaires – généralement la détermination de la charge virale du VIH-1 – ne soit pas réalisée dans un laboratoire déclarant. Dans ce cas, pour que celui-ci puisse répondre aux quatre questions, il faut que le laboratoire de dépistage ou le médecin traitant lui envoie des informations sur les tests effectués. Conformément à la décision de l'OFSP du 1<sup>er</sup> février 2008, les laboratoires cliniques doivent indiquer au laboratoire déclarant le nom et l'adresse du médecin traitant[30]. De leur côté, les laboratoires déclarants VIH sont tenus de prévoir sur leurs formulaires de demande les champs nécessaires pour ces informations ou, si ce n'est pas possible, d'utiliser des formulaires de demande spéciaux servant uniquement à la confirmation du VIH.

Le groupe de travail 2 (GT2) de la nouvelle Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS), qui a succédé à la Commission fédérale pour les problèmes liés au sida (CFPS), comprend, d'une part, des spécialistes du diagnostic issus du CNR et des laboratoires déclarants VIH et, d'autre part, des personnes travaillant à l'OFSP ou à Swissmedic. De nombreux membres du GT2 participent également à l'étude SHCS et conduisent activement de la recherche dans le domaine du VIH. Ils réunissent ainsi la connaissance technique du diagnostic, tant géné-

ral que propre au VIH, et une compétence élevée dans l'évaluation des problèmes liés au diagnostic du VIH. Le groupe GT2 suit en permanence la question du diagnostic du VIH, se tient au courant de son évolution, identifie les éventuels problèmes et recherche des solutions conjointement avec les acteurs impliqués et la CFSS. ■

#### Bibliographie

- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2012. (Accessed at [www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0/](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0/))
- Mise à jour du concept de laboratoire VIH. Bulletin OFSP 2010; 2010:791.
- Schüpbach J. Nouveautés dans le diagnostic VIH. Bulletin OFSP; 2007:643-4.
- Beelaert G, Fransen K. Evaluation of a rapid and simple fourth-generation HIV screening assay for qualitative detection of HIV p24 antigen and/or antibodies to HIV-1 and HIV-2. *J Virol Methods* 2010; 168:218-22.
- Yerly S, Vora S, Rizzardi P, et al. Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *Aids* 2001; 15:2287-92.
- Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005; 191:1403-9.
- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *Aids* 2003; 17:1871-9.
- Busch MP, Lee LL, Satten GA, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995; 35:91-7.
- Petersen LR, Satten GA, Dodd R, et al. Duration of time from onset of human immunodeficiency virus type 1 infectiousness to development of detectable antibody. The HIV Seroconversion Study Group. *Transfusion* 1994; 34:283-9.
- Ciesielski CA, Metler RP. Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1997; 102:115-6.
- Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997; 102:117-24; discussion 25-6.
- Fiebig EW, Heldebrandt CM, Smith RI, Conrad AJ, Delwart EL, Busch MP. Intermittent low-level viremia in very

- early primary HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:133-7.
- Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access: recommendations for a public health approach – 2010 revision, 2010. (Accessed at [whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf).)
- Burgard M, Blanche S, Jasseron C, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during antiretroviral prophylaxis. In: *J Pediatr*. 2011/08/27 ed; 2011:60-6 e1.
- Boni J, Shah C, Flepp M, Luthy R, Schupbach J. Detection of low copy numbers of HIV-1 proviral DNA in patient PBMCs by a high-input, sequence-capture PCR (Mega-PCR). *J Med Virol* 2004; 72:1-9.
- Walther L, Putkonen P, Dias F, Biberfeld G, Thorstensson R. Evaluation of HIV-1/HIV-2 immunoblots for detection of HIV-2 antibodies. *Clin Diagn Virol* 1995; 4:67-79.
- Schupbach J, Gebhardt MD, Tomasik Z, et al. Assessment of recent HIV-1 infection by a line immunoassay for HIV-1/2 confirmation. *PLoS Med* 2007; 4:e343.
- Gunthard HF, Huber M, Kuster H, et al. HIV-1 superinfection in an HIV-2-infected woman with subsequent control of HIV-1 plasma viremia. *Clin Infect Dis* 2009; 48:e117-20.
- Wittkop L, Gunthard HF, de Wolf F, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:363-71.
- Pingen M, Nijhuis M, de Bruijn JA, Boucher CA, Wensing AM. Evolutionary pathways of transmitted drug-resistant HIV-1. In: *J Antimicrob Chemother*. 2011/04/20 ed; 2011:1467-80.
- Pyra H, Boni J, Schupbach J. Ultrasensitive retrovirus detection by a reverse transcriptase assay based on product enhancement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:1544-8.
- Burgisser P, Vernazza P, Flepp M, et al. Performance of five different assays for the quantification of viral load in persons infected with various subtypes of HIV-1. *Swiss HIV Cohort Study*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:138-44.
- Boni J, Pyra H, Schupbach J. Sensitive detection and quantification of particle-associated reverse transcriptase in plasma of HIV-1-infected individuals by the product-enhanced reverse transcriptase (PERT) assay. *J Med Virol* 1996; 49:23-8.
- Korn K, Weissbrich B, Henke-Gendo C, et al. Single-point mutations causing more than 100-fold underestimation of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) load with the Cobas

Tableau 2:  
Adresses et responsables du Centre de référence pour le VIH et des laboratoires déclarants

Adresse de l'institut	Responsable	Fonction
Centre national pour les rétrovirus Institut de virologie médicale Université de Zurich Winterthurerstrasse 190 8057 Zurich	Prof. Dr. med. Jörg Schüpbach Tél: 044 634 38 03 Fax: 044 634 26 83 schupbach.jorg@virology.uzh.ch	Centre de référence VIH pour tous les problèmes diagnostiques Laboratoire déclarant VIH Tests de résistance VIH Diagnostic VIH pédiatrique
BSD SRK Bern AG Murtenstrasse 133 Case postale 5512 3001 Berne	Dr. phil. nat. FAMH Christoph Niederhauser Tél: 031 384 23 04 Fax: 031 384 23 01 Christoph.Niederhauser@bsd-be.ch	Laboratoire déclarant VIH
Clinique de la Source Laboratoire Avenue Vinet 30 1004 Lausanne	Dr ès sc. FAMH Corinne Andreutti Tél: 021 641 32 44 laboratoire Tél: 021 641 32 57 direct Fax: 021 641 32 49 c.andreutti@lasource.ch	Laboratoire déclarant VIH
Institut des maladies infectieuses Université de Berne Friedbühlstr. 51 3010 Berne	Dr. med. FAMH Meri Gorgievski Tél: 031 632 35 62 Fax: 031 632 49 66 Meri.Gorgievski@ifik.unibe.ch	Laboratoire déclarant VIH
DBM, Haus Petersplatz Institut de microbiologie médicale Université de Bâle Petersplatz 10 4003 Bâle	Prof. Dr. Thomas Klimkait Tél: 061 267 32 62 secrétariat Tél: 061 267 32 72 direct Fax: 061 267 32 83 Thomas.Klimkait@unibas.ch	Laboratoire déclarant VIH Tests de résistance VIH Diagnostic VIH pédiatrique
Servizio di microbiologia EOLAB Via Mirasole 22A 6501 Bellinzona	Dr. FAMH Gladys Martinetti Tél: 091 811 17 35 direct Tél: 091 811 17 11 central Fax: 091 811 17 19 Gladys.MartinettiLucchini@eoc.ch	Laboratoire déclarant VIH
Clinique d'immunologie DIA Hôpital universitaire de Zurich Haldeliweg 4 8044 Zurich	Dr. med. FAMH Stephan Regenass Tél: 044 634 28 69 Fax: 044 634 29 01 Stephan.regenass@usz.ch	Laboratoire déclarant VIH
Laboratoire de virologie Hôpitaux Universitaires de Genève Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4 1211 Genève 14	Dr. Sabine Yerly Tél: 022 372 40 98 direct Tél: 022 372 49 92 secrétariat Fax: 022 372 49 90 Sabine.Yerly@hcuge.ch	Laboratoire déclarant VIH Tests de résistance VIH Diagnostic VIH pédiatrique
Service d'immunologie et d'allergie CHUV Rue de Bugnon 46 1011 Lausanne	Dr. FAMH Vincent Aubert Tél: 021 314 08 05 secrétariat Tél: 021 314 08 42 direct Fax: 021 314 08 01 vincent.aubert@chuv.ch	Laboratoire déclarant VIH Tests de résistance VIH
Laboratoire Synlab Dr. Güntert AG Alpenquai 14 6002 Lucerne	Dr. med. et dipl. Mikrobiol. FAMH Marcel Brandenberger Tél: 041 360 35 35 Fax: 041 360 72 94 marcel.brandenberger@synlab.com	Laboratoire déclarant VIH
Viollier SA Case postale 4002 Bâle	Dr. sc. nat. ETH FAMH Diana Ciardo Tél: 061 486 11 11 Central Tél: 061 486 14 45 direct Fax: 061 486 15 47 diana.ciardo@viollier.ch	Laboratoire déclarant VIH
Zentrum für Labormedizin St. Gallen Frohbergstr. 3 9001 St. Gallen	Dr. rer. nat. FAMH Günter Dollenmaier Tél: 071 494 37 00 Tél: 071 494 37 11 direct Fax: 071 494 37 85 guenter.dollenmaier@zlmsg.ch	Laboratoire déclarant VIH

- TaqMan HIV-1 real-time PCR assay. J Clin Microbiol 2009; 47:1238–40.
25. Peeters M, Aghokeng AF, Delaporte E. Genetic diversity among human immunodeficiency virus-1 non-B subtypes in viral load and drug resistance assays. Clin Microbiol Infect;16:1525–31.
  26. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. Schweizerische Ärztezeitung 2008; 89:165–9.
  27. Busch MP, Pilcher CD, Mastro TD, et al. Beyond detuning: 10 years of progress and new challenges in the development and application of assays for HIV incidence estimation. Aids 2010; 24:2763–71.
  28. Schubach J, Bisset LR, Regenass S, et al. High specificity of line-immunoassay based algorithms for recent HIV-1 infection independent of viral subtype and stage of disease. BMC Infect Dis 2011; 11:254.
  29. Schubach J, Bisset LR, Gebhardt MD, et al. Diagnostic performance of line-immunoassay based algorithms for incident HIV-1 infection. BMC Infect Dis 2012; 12:88.
  30. Boubaker K, Gebhardt M. HIV/Aids-Meldepflicht - Neuerungen per 2008. Pipette 2008:20–1.

**Référence**

1. Cf. memento Primo-infection VIH du 10 mai 2011, téléchargeable au format PDF à l'adresse suivante : [www.bag.admin.ch/hiv\\_aids/12472/12474/index.html?lang=fr](http://www.bag.admin.ch/hiv_aids/12472/12474/index.html?lang=fr)