

VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (HIV)

En 1999, dans le monde, plus de 33 millions de sujets dont 43% de femmes étaient infectés par le virus de l'immunodéficience humaine ou HIV. L'épidémie progresse surtout dans les pays en voie de développement, les régions les plus touchées étant l'Afrique subsaharienne (21 millions de sujets infectés) et l'Asie du Sud-Est (6 millions). On estime à 5,8 millions le nombre de nouvelles infections annuelles.

A l'inverse, en Europe de l'Ouest, l'incidence de l'infection a baissé depuis 1996, particulièrement dans les deux principaux groupes de transmission, homo-bisexuel et usagés de drogues injectables. Toutefois on estime encore à 5000 le nombre annuel de nouvelles infections en France et la prévention du développement de cette épidémie reste un enjeu de santé publique.

Parallèlement, le traitement par des associations d'antiviraux des sujets infectés a fortement progressé. En France 66% des sujets connaissant leur séropositivité sont traités. En conséquence, le laboratoire est sollicité, soit pour réaliser le diagnostic virologique de l'infection, soit pour suivre l'évolution de la maladie et les effets de la thérapeutique instaurée.

A. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION

1. CONTEXTE

1.1. Présence d'une symptomatologie clinique

- La primo-infection est asymptomatique dans environ 50% des cas : elle se manifeste comme un syndrome pseudogrippal, un syndrome mononucléosique, plus rarement une éruption cutanée, une hépatite anictérique, une atteinte neurologique.
- Une immunodéficience est soupçonnée devant les manifestations suivantes :
 - altération de l'état général, amaigrissement, diarrhée persistante;
 - infections opportunistes;
 - cancers, lymphomes, maladie de Kaposi.

1.2. Exposition au HIV par voie sexuelle ou sanguine

- Les facteurs de risque sont :
 - L'échange de seringues
 - Les contacts avec les liquides biologiques de sujets infectés (effraction cutanée, projection muqueuse).
- Des bilans systématiques peuvent être réalisés dans ce cadre, en particulier dans les centres de dépistage anonymes et gratuits.

1.3. Enfants naissant de mère séropositive

Le taux de transmission de la mère à l'enfant est d'environ 25% en l'absence d'allaitement maternel et de prévention par traitement antiviral. Ce taux peut s'abaisser jusqu'à 5% voir 1% lorsque sont combinées les mesures préventives comme la prise en charge médicale, la prescription d'associations d'antiviraux chez la mère et le nouveau-né, l'accouchement par césarienne programmée, l'allaitement artificiel. La mesure préventive initiale est la détermination du statut immunitaire qui est proposée lors de la première visite prénatale.

2. OBJECTIFS

Dans tous les cas, la prescription ne peut être effectuée qu'après information et consentement du patient.

2.1. Diagnostic d'une primo-infection

Les anticorps n'étant en général pas détectables à ce stade précoce de l'infection, la démarche diagnostique doit inclure la recherche d'antigène p24 (Ag p24) par une technique sensible. L'utilisation de techniques moléculaires de détection du génome viral est certainement pertinente à ce stade de l'infection, notamment la quantification de l'ARN plasmatique.

2.2. Diagnostic d'une infection chez l'adulte

Le diagnostic d'une infection à HIV repose principalement sur la détection des anticorps anti-HIV (Ac anti-HIV). Les tests de confirmation -western blot (WB) ou immuno blot- permettent en général de réaliser le typage (HIV-1 ou HIV-2).

2.3. Diagnostic de l'infection à la suite d'une exposition au HIV par voie sexuelle ou sanguine

Une sérologie doit être pratiquée chez le patient source de la contamination avec son accord, le plus rapidement possible (anticorps anti-HIV). Après vérification de son statut immunitaire, le sujet potentiellement contaminé sera suivi pendant 6 mois selon les modalités décrites dans le paragraphe 5.4.

2.4. Diagnostic de l'infection à HIV chez un enfant né de mère séropositive

Le diagnostic repose sur l'isolement du virus et/ou la détection du génome viral dans le sang.

2.5. Aspect sécuritaire, réglementaire

- Suivi virologique après une exposition au HIV.
- Suivi des sujets ayant reçu des produits sanguins labiles.
- Détermination du statut immunitaire des donneurs de sang, d'organes, de tissus, de cellules.

3. PRELEVEMENTS

- Recherche des anticorps anti-HIV (dépistage, confirmation) ou de l'antigène p24 : 10 ml de sang total sur tube sec.
- Culture virale : 20 ml de sang sur tube hépariné dont l'acheminement doit avoir lieu à température ambiante si possible en moins de 2 heures, toujours en moins de 4 heures.
- ARN génomique (charge virale) : 10 ml de sang sur ACD ou EDTA transmis si possible en moins de 4 heures.
- ADN proviral : 10 ml de sang sur ACD ou EDTA transmis en moins de 4 heures.

4. METHODE

4.1. Dépistage des anticorps anti-HIV

- Les anticorps anti-HIV sont détectables en moyenne dès le 22^{ème} jour après le comptage. La législation française impose d'utiliser deux réactifs différents dont au moins un réactif ELISA mixte pour effectuer le dépistage des anticorps anti-HIV (arrêté du 27/09/1996).

- Tests simples :

De nombreux tests ELISA permettant la détection des anticorps anti-HIV sont disponibles. Ils reposent sur différents principes (test indirect, test sandwich, test par compétition), différents supports (polystyrène, microparticules, immunofiltres) et différentes technologies (microplaques, automates, test unitaire). La quasi-totalité des réactifs disponibles sont capables de détecter des anticorps anti-HIV1 et anti-HIV2.

- Tests combinés :

Les tests combinés permettent la détection simultanée des anticorps anti-HIV et de l'antigène p24. Ces tests sont actuellement assimilés aux réactifs de dépistage des anticorps anti-HIV ; en effet, bien que permettant la détection de l'antigène p24, ils n'ont pas la même sensibilité pour détecter celui-ci que les tests spécifiquement dédiés à cet usage (sensibilité respective de 65-160 pg/ml et 25 pg/ml).

- Tests rapides, unitaires et à lecture subjective :

Ces tests, recommandés par l'OMS dans les situations où les caractéristiques opérationnelles les rendent plus appropriés que les tests ELISA, ont une sensibilité légèrement inférieure au meilleur test ELISA et sont interprétés après lecture à l'œil nu. Ils se prêtent aux situations d'urgence mais ne peuvent pas être utilisés seuls pour le diagnostic d'infection à HIV.

Quel que soit le format du test, ne sont disponibles pour le dépistage que les réactifs ayant obtenus l'autorisation de mise sur le marché par l'AFSSAPS et satisfaisant aux critères stricts de sensibilité et de spécificité exigés lors des expertises régulièrement organisées d'enregistrement et de réactovigilance.

4.2. Tests de confirmation de la présence d'anticorps anti-HIV

Ces tests incluent les WB, dont la composition antigénique comporte les protéines de virions purifiés, et les immuno blot composés de protéines recombinantes et/ou d'oligopeptides synthétiques. Ils permettent d'analyser les spécificités des anticorps présents dans les sérums dépistés positifs et donc de s'assurer de la réelle séropositivité HIV d'un échantillon (figure 7.1). Leur sensibilité est inférieure à celle des tests de dépistage des anticorps lors des séroconversions, ainsi une séroconversion très récente décelée en ELISA pourrait ne donner aucun signal en test de confirmation. Les tests commercialisés sont pour la plupart dédiés à la confirmation d'une séropositivité HIV-1. Il existe cependant des WB spécifiques HIV-2 ainsi que des WB HIV-1 intégrant un antigène spécifique HIV-2 permettant confirmation et typage.

4.3. Tests de différenciation HIV-1 et HIV-2

Compte tenu du pouvoir pathogène plus faible du HIV-2, de sa résistance naturelle à certains antirétroviraux, et de l'absence actuelle de tests de quantification de son ARN, il est important de distinguer une séropositivité HIV-1 d'une séropositivité HIV-2. Cela peut être réalisé à l'aide des WB décrits ci-dessus ou à l'aide de réactifs dédiés tels que des dot blots ou des tests ELISA sur bandelettes

utilisant des peptides spécifiques de type. En complément, des tests ELISA monospécifiques HIV-1 reposant sur le principe de la compétition peuvent être utilisés.

4.4. Sous-typage des souches HIV-1

Il est apparu que des variants du HIV-1 pouvaient poser des problèmes de diagnostic sérologique ou moléculaire. Il peut s'agir de variants rares, du groupe O ou du groupe N, ou de variants non-B du groupe M (80 à 85% des souches circulant en France sont de sous-type B). Leur identification relève actuellement de laboratoires spécialisés disposant d'outils de sérotypage (tests ELISA utilisant des peptides spécifiques de groupe ou de sous-type) ou de génotypage (test de mobilité des hétéroduplex ou HMA, PCR spécifiques de groupe ou de sous-type, séquençage nucléotidique).

4.5. Détection et quantification de l'antigène p24

La détection et la quantification de l'antigène p24 (protéine de la capsid virale) sérique se font par technique ELISA. Ce titrage reflète très indirectement la quantité de virus présent dans le sérum, car il traduit principalement la quantité d'antigène libre et dans une moindre part, l'antigène associé au virus. Le défaut de sensibilité de l'antigénémie p24 est en partie due à l'association de cet antigène avec les anticorps correspondants. Les procédures de dissociation des complexes humains permettent de mieux mettre en évidence ou d'augmenter le titre de l'antigène p24. Tout dépistage d'antigène p24, notamment en absence d'anticorps anti-HIV lors d'une suspicion de primo infection, doit absolument être confirmé par un test de neutralisation.

4.6. Quantification de l'ARN plasmatique

Cette technique sera développée dans le chapitre suivant.

4.7. Isolement du virus par culture

La culture in vitro permet la production de virus infectieux à partir de cellules infectées par du virus répliquatif ou du provirus intégré. L'isolement du virus s'effectue le plus souvent à partir des cellules mononucléées du sang périphérique du patient infecté, cocultivées avec des cellules mononucléées de sujets séronégatifs, préalablement activées par la phytohémataglutinine. La production virale est recherchée dans le surnageant de culture, le plus souvent par la détection de l'antigène p24 ou par la mesure de l'activité transcriptase reverse. Cette technique qui nécessite une infrastructure de type L3 est réservée aux laboratoires spécialisés. Elle peut être utilisée dans des circonstances particulières comme le diagnostic de l'infection chez le nouveau-né ou la mise en évidence de souches variantes.

4.8. Détection de l'ADN proviral

L'ADN proviral des cellules mononucléées sanguines peut être détecté par PCR. Le fragment amplifié est révélé par électrophorèse (suivi ou non d'une hybridation de type southern blot) ou par hybridation sur microplaque. Cette technique est du ressort de laboratoires spécialisés.

5. INTERPRETATION

5.1. Diagnostic de la primo-infection

- Ce diagnostic repose sur deux types de marqueurs selon la période concernée. Marqueurs viraux (antigénémie p24 ou ARN plasmatique) et anticorps anti-HIV.
- Pendant la phase de pré-séroconversion caractérisée par l'absence d'anticorps, la réplication virale peut être mise en évidence soit par la détection de l'ARN viral plasmatique, soit par la détection sérique de l'antigène p24. Le marqueur le plus précoce est l'ARN plasmatique, décelable en moyenne à partir du 10^{ème} jour après la contamination. L'antigène p24 est décelable en moyenne 15 jours après le comptage. Tout antigénémie p24 doit être contrôlée par neutralisation afin de contrôler la spécificité de la réaction.
- Pendant la séroconversion, les premiers anticorps anti-HIV détectables sont dirigés contre les protéines d'enveloppe (gp160 en western-blot, gp41 en immuno blot) et contre la protéine p24. A cette phase, le WB est souvent indéterminé voir négatif. L'antigénémie p24 est souvent encore positive au moment de l'apparition des premiers anticorps. Le diagnostic de primo-infection doit toujours être confirmé par un second prélèvement effectué quelques jours plus tard. Par la suite, les autres anticorps apparaissent progressivement et le profil du WB rempli alors les critères de positivité; l'antigénémie p24 est alors le plus souvent négative.

5.2. Diagnostic d'une séropositivité HIV

- La présence d'anticorps anti-HIV signe l'infection par cet agent. Un test de confirmation (WB ou immuno blot) s'impose au biologiste quand les deux tests de dépistage sont positifs ou discordants. Il est réalisé sur un prélèvement différent de celui ayant servi au test de dépistage de façon à s'affranchir de toutes erreurs ou contamination de sérum ou d'étiquetage. La séropositivité n'est établie que lorsque le résultat du test de confirmation est positif.
- Tout résultat d'un test de confirmation doit être interprété en fonction des données des tests de dépistage et tenir compte des contextes cliniques et épidémiologiques. Les critères de positivité du WB comportent au minimum l'association d'anticorps dirigés contre deux antigènes d'enveloppe et un produit du gène gag ou pol. L'absence de réactivité est en faveur d'une séronégativité HIV. Tous les profils intermédiaires entre ces deux situations doivent être interprétés avec prudence, en tenant compte des indications suivantes :
 - La sensibilité des tests de confirmation étant inférieure à celles des tests de dépistage des anticorps au moment de la séroconversion, un échantillon positif en ELISA peut ne donner aucun signal en test de confirmation. Il est indispensable de compléter l'exploration par une recherche d'antigène p24 surtout si l'un des deux tests de dépistage est un test combiné. Un contrôle sur un second prélèvement doit être réalisé dans les jours qui suivent.
 - Les traitements antiviraux précoces administrés au moment de la primo-infection ou de la séroconversion modifient l'intensité de la réponse humorale; des profils sérologiques incomplets, voir diminuant d'intensité dans le temps, peuvent alors être observés.
 - Tout profil atypique doit être exploré avec d'autres outils diagnostic (sérologie spécifique de variants, isolement viral, test de détection génomique), surtout lorsque le contexte clinique et/ou épidémiologique est en faveur d'une exposition au HIV.
 - Il n'est pas possible de conclure à une double séropositivité HIV-1/HIV-2 sur la seule base des résultats des tests de confirmation, du fait de réactions croisées qui peuvent être importantes y compris sur les protéines d'enveloppes. Il convient de réaliser des explorations complémentaires du domaine de laboratoires spécialisés.

5.3. Diagnostic chez le nouveau-né de mère séropositive

- En raison du passage des IgG maternels à travers la barrière placentaire les anticorps d'origine maternels disparaissent progressivement et il faut attendre l'âge de 18 voir 24 mois pour s'assurer de la disparition des anticorps. Le diagnostic précoce est donc basé sur la détection du virus.
- Durant la période de traitement de l'enfant, seule la détection de l'ADN proviral peut permettre le diagnostic de l'infection. Dès l'arrêt du traitement, la culture virale et la PCR ARN plasmatique deviennent positives.
- En pratique, deux types de méthodes peuvent être utilisés : la **culture virale** et/ou la **PCR ADN**. La recherche doit être réalisée dans les deux premiers jours de vie puis à un mois et trois mois avec l'une ou l'autre des deux méthodes ou mieux avec les deux. En cas de résultat positif, il est nécessaire de le contrôler sur un nouveau prélèvement afin de confirmer le diagnostic.
- Ainsi les prélèvements devront être réalisés :
 - si le nouveau-né a été traité, la première semaine (au cours des deux premiers jours si possible), deux semaines après l'arrêt du traitement et à trois mois de vie.
 - si le nouveau-né n'a pas été traité, la première semaine (au cours des deux premiers jours de vie si possible) et à un et trois mois de vie.

5.4. Suivi virologique après une exposition au HIV

- Compte tenu de la possibilité de mise en place rapide d'un traitement antirétroviral prophylactique, la première étape concerne le patient source. Sur son sérum, et avec son consentement, seront effectués dans les plus brefs délais la recherche des anticorps anti-HIV et éventuellement la recherche de l'antigène p24.
- Chez le contaminé potentiel (contact avec un sujet séropositif pour HIV), les examens à réaliser diffèrent selon les caractères de l'accident et l'instauration éventuelle d'un traitement :
 - Accident d'exposition, patient non traité :
 - recherche de l'antigène p24 sérique ou de l'ARN plasmatique entre J12 et J26
 - dépistage des anticorps anti-HIV à J0, un mois, trois mois, et six mois
 - Accident d'exposition, patient traité :
 - dépistage des anticorps anti-HIV à J0
 - dépistage des anticorps anti-HIV et recherche de l'antigène p24 sérique ou de l'ARN plasmatique à un mois, trois mois et cinq mois après l'arrêt du traitement.

5.5. Suivi des sujets ayant reçu des produits sanguins labiles

- En cas de transfusion de produits sanguins labiles, il est recommandé (décret de 1994 relatif à l'hémovigilance) :
 - dans tous les cas un dépistage des anticorps anti-HIV avant transfusion (qui peut être remplacé par une sérothèque prétransfusionnelle) et six mois après la transfusion.
 - en cas de signe de primo-infection, une recherche de l'antigène p24 ou de l'ARN viral plasmatique.
- Dans le cadre des autotransfusions, les examens sont laissés à l'initiative du prescripteur.

5.6. Détermination du statut immunitaire des donneurs de sang, de tissus, de cellules

La recherche légale de l'infectiosité du don comporte pour le virus HIV la recherche au niveau sérique des anticorps anti-HIV et dans le cas de don d'organes, de tissus ou de cellules, de l'antigène p24. En dehors de l'urgence, peut y être adjointe une recherche d'ARN génomique plasmatique. Toute positivité de l'un de ces marqueurs entraîne le rejet du don.

B. SUIVI VIROLOGIQUE DES PATIENTS INFECTÉS

Dans ce cadre, deux types d'examen sont actuellement utilisés et pratiqués : la quantification de l'ARN génomique plasmatique et la détermination du génotype de résistance aux antirétroviraux.

1. CONTEXTE

1.1. Patients non traités

La quantification de l'ARN génomique plasmatique du HIV-1 est devenue un outil indispensable à la prise en charge des patients infectés par le HIV-1. La concentration plasmatique de l'ARN viral est le reflet de l'état d'équilibre entre la réplication virale dont le site majeur est le tissu lymphoïde et l'élimination du virus impliquant les moyens de défense de l'organisme. Associée à la détermination du taux de lymphocytes CD4+ la mesure de l'ARN du HIV-1 plasmatique permet d'apprécier l'évolutivité de l'infection et la pertinence de l'initiation d'un traitement (figure 7.2).

1.2. Patients traités

De même, la quantification de l'ARN rend compte de l'efficacité du traitement et oriente la décision éventuelle d'un traitement alternatif. En effet, une des causes majeures d'échec thérapeutique est la résistance des souches de HIV aux antiviraux. Elle est liée à des mutations sur les gènes codant la transcriptase inverse et/ou la protéase, enzyme cible des traitements antirétroviraux actuellement disponibles. Compte tenu de la variabilité des HIV et de la dynamique de la réplication virale, il existe dans l'organisme une population hétérogène de variants viraux, au sein de laquelle chaque mutation du virus pourrait être représentée à plusieurs milliers d'exemplaires. Le traitement antiviral sélectionne les mutants résistants.

2. OBJECTIFS

2.1. Apprécier chez un patient le stade évolutif de l'infection par HIV-1

Cette évaluation est réalisée grâce au suivi tous les trois ou six mois de la charge virale du patient et tient compte de l'évolution de ce paramètre au cours du temps.

2.2. Apprécier chez un patient la nécessité d'instaurer un traitement

La charge virale et le taux de lymphocytes CD4+ du patient sont pris en compte. Par contre, les tests génotypiques de résistance ne sont pas recommandés dans le choix du traitement initial à l'exception des deux situations cliniques suivantes :

- au cours de la primo-infection, une surveillance nationale de la prévalence de la résistance a été instaurée.
- Chez le nouveau-né infecté de mère traitée pendant la grossesse.

2.3. Evaluer l'efficacité du traitement antirétroviral instauré par le suivi de la charge virale

Cette évaluation est réalisée avant traitement, un, trois et six mois après le début du traitement et ensuite tous les trois mois.

2.4. Evaluer la nécessité de modifier le traitement

Dans ce cadre, il convient de distinguer les patients non répondeurs pour lesquels la charge virale n'est pas du tout modifiée sous traitement et les patients "échappeurs" dont la charge virale après une diminution transitoire présente un rebond.

2.5. Aider au choix d'un traitement alternatif (lors d'un 2^{ème} ou 3^{ème} échec thérapeutique) grâce à la détermination des génotypes de résistance aux antirétroviraux

3. PRELEVEMENTS

3.1. Quantification de l'ARN plasmatique

Au moins 7 ml de sang doivent être recueillis sur EDTA ou ACD (héparine à proscrire). Le transport du sang doit se faire si possible en 4 heures à température ambiante et toujours en moins de 24 heures. Au-delà, le plasma est congelé à -80°C jusqu'à son acheminement. Une aliquote de plasma ayant servi à la quantification de la charge virale doit être conservée au moins un an à -80°C .

3.2. Détermination des génotypes de résistance

Au moins 7 ml de sang doivent être recueillis sur EDTA ou ACD comme précédemment. La charge virale minimale requise est de 1000 copies/ml de plasma.

4. METHODES

4.1. Charge virale

Les techniques utilisées sont standardisées et commercialisées. Elles utilisent des méthodes d'amplification de la cible (PCR, NASBA) ou d'amplification du signal (ADN branché). Des appareillages spécifiques à chacune de ces techniques peuvent être utilisés. A ce jour les techniques disponibles diffèrent par leur principe, leur sensibilité et leur domaine de linéarité (tableau 7.1).

REMARQUE :

- 1) Il existe des divergences entre les titres plasmatiques lorsqu'un même échantillon est analysé par des trousseaux différents. Il est donc recommandé d'utiliser le même test pour l'étude séquentielle des titres d'ARN plasmatique chez un même patient.
- 2) Un contrôle national de qualité est institué sous l'égide de l'AFSSAPS et des contrôles de qualité internationaux sont proposés.
- 3) Chaque étape analytique – extraction des acides nucléiques, hybridation, détection du signal – peut être automatisée. Actuellement les automates disponibles permettent l'hybridation et la détection du signal. Par contre l'automatisation de la préparation des échantillons se heurte à une productivité insuffisante et au risque de contamination croisée entre échantillons. Des systèmes automatisés permettant la préparation, l'hybridation et la détection des acides nucléiques en temps réel, sont en cours d'évaluation.
- 4) Une nouvelle technique de quantification par PCR (LCX) utilisant des amorces localisées dans la région Pol est en cours d'évaluation. Elle permet de détecter 40 copies/ml pour une prise d'essai de 1 ml.

4.2. Résistance aux antirétroviraux

Il existe deux approches pour évaluer la résistance aux traitements antirétroviraux: les **tests phénotypiques** et les **tests génotypiques**.

- Tests phénotypiques : ils nécessitent des cultures virales et sont actuellement réservés à la recherche. Ils permettent de définir la concentration d'antirétroviral nécessaire pour inhiber 50% ou 90% de la réplication virale (concentration inhibitrice CI_{50} et CI_{90} exprimée en micromoles ou nanomoles). Les calculs de CI_{50} et de CI_{90} s'effectuent pour un prélèvement en comparaison avec celle d'un virus contrôle, sensible, testé en parallèle. Les tests actuels qui utilisent des virus plasmatiques recombinants s'intitulent "Recombinant Virus Assay" ou RVA. Ils nécessitent une infrastructure très importante avec un laboratoire de sécurité de type L3 et un nombre élevé de techniciens.
- Tests Génotypiques : Ils déterminent si les codons critiques impliqués dans la résistance aux inhibiteurs de la transcriptase inverse ou de la protéase sont de type sauvages, mutés ou mixtes (double population sauvage et mutée). Les mutations actuellement connues comme associées à la résistance aux divers antirétroviraux disponibles sont présentées dans le rapport du comité d'expert du ministère cité en référence. Les tests génotypiques les plus utilisés analysent la séquence complète des gènes de la transcriptase réverse et de la protéase à l'aide d'amorces choisies par le laboratoire. Des trousseaux de génotypage (Perkin Elmer, Visible Genetics) peuvent être utilisés. Des techniques d'hybridation utilisant la technologie dite des « puces à ADN » (Affymetrix) sont en développement. D'autres tests génotypiques étudient spécifiquement certains codons; cependant, le nombre de mutations associées à la résistance ne cessant d'augmenter, il est peu informatif de limiter l'analyse à certains codons.

5. INTERPRETATION

5.1. Mesures de charges virales

Le résultat chez un même patient peut varier sans signification particulière d'un facteur 3 ($0,5 \log_{10}$) sur deux prélèvements successifs. La variabilité est en général plus importante dans les valeurs basses. Les infections intercurrentes ou une vaccination peuvent induire une augmentation transitoire de la charge virale: on évitera donc toute mesure au cours de tels événements et dans le mois qui suit. Pour interpréter correctement les résultats obtenus chez un patient traité, il faut de plus s'assurer de l'observance du patient dans les 48 heures précédant la mesure.

Une quantification quasi-équivalente des différents sous-types est théoriquement obtenue avec les techniques Chiron et Roche.

5.2. Tests de résistance aux antirétroviraux

- Tests phénotypiques : Compte tenu de la difficulté de leur réalisation, ils ne sont pas destinés au suivi des patients mais servent de références pour l'évaluation des tests génotypiques.
- Test génotypiques : Leur interprétation peut être difficile, requiert une bonne expertise et évolue constamment. Elle nécessite une collaboration clinico-biologique excellente et la prise en compte de tous les paramètres, y compris ceux inhérents aux patients (observance, pharmacodynamie). Certaines mutations signalent clairement la résistance à certains antirétroviraux: par exemple, une mutation au codon 215 du gène de la transcriptase réverse est associée à la résistance aux analogues de la thymidine, une mutation au codon 184 à la résistance à la lamivudine, une mutation au codon 181 à la résistance à la névirapine. Il existe par ailleurs des mutations associées à un profil de résistance vis à vis de plusieurs analogues nucléosidiques : profil MDR (multi drug resistance) avec la mutation clé au codon 151 et insertion au codon 69. En ce qui concerne les inhibiteurs de protéase la mutation I84V du gène de la protéase, par exemple, est associée à la résistance à tous les composés de cette classe d'antirétroviraux.

5.3. Situations cliniques

- Suivi d'un patient non-traité : ce sont des patients dont la charge virale et le nombre de lymphocytes CD4+ sont stables. La charge virale est habituellement inférieure à 10000 copies/ml. Dans ce cas, elle sera contrôlée tous les 3 à 6 mois.
- Initiation d'un traitement : Lors de l'initiation du traitement, une première mesure de charge virale est réalisée après un mois afin de vérifier que la diminution de charge virale est au moins de une unité de logarithme 10. Des mesures au 3^{ème} et 6^{ème} mois permettent de vérifier que l'ARN viral n'est plus détectable, ce qui est l'objectif du traitement. Une surveillance régulière ultérieure tous les 3 mois est ensuite établie.
- Echec du traitement : Toute constatation d'inefficacité du traitement instauré ou tout rebond de la charge virale devront être vérifiés par une nouvelle mesure de la charge virale avant d'envisager de changer la thérapeutique. Le suivi d'une thérapeutique modifiée est réalisé selon des modalités déjà décrites. Les tests génotypiques de résistance sont destinés à optimiser le choix des traitements de relais.

Nom du document : DES_HIV
Dossier : C:\coursherbein
Modèle : C:\WINDOWS\Application
Data\Microsoft\Modèles\Normal.dot
Titre : VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (HIV)
Sujet :
Auteur : VIROLOGIE
Mots clés :
Commentaires :
Date de création : 07/04/2004 09:28
N° de révision : 2
Dernier enregistr. le : 07/04/2004 09:28
Dernier enregistrement par : georges herbein
Temps total d'édition : 1 Minute
Dernière impression sur : 16/04/2004 13:25
Tel qu'à la dernière impression
Nombre de pages : 10
Nombre de mots : 4 078 (approx.)
Nombre de caractères : 23 246 (approx.)