



HAL
open science

Le diagnostic du VIH : performance analytique de l'automate ADVIA Centaur®

Paul Boillod

► **To cite this version:**

Paul Boillod. Le diagnostic du VIH : performance analytique de l'automate ADVIA Centaur®. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02494337

HAL Id: dumas-02494337

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02494337>

Submitted on 28 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 17 Mai 2019 à 14h
Par Paul BOILLOD

Le diagnostic du VIH : performance analytique de l'automate
ADVIA Centaur®

JURY

Président : Gilles DUVERLIE, Professeur – Praticien hospitalier

Directeur de thèse : Etienne BROCHOT, Maître de conférence – Praticien hospitalier

Membre :

Emmanuel CUISSET, Docteur en Pharmacie

Thèse n

Remerciements

À Gilles Duverlie,

Pour avoir accepté d'être mon Président de thèse.

À Étienne Brochot,

Pour m'avoir fait confiance pour ce sujet de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils tout au long de l'écriture de cette thèse et de m'avoir permis de participer à cette étude.

À Emmanuel Cuisset,

Pour m'avoir formé et encouragé pendant mon stage de 6^{ème} année. Merci de m'avoir fait confiance pour mes premiers remplacements. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

À mes parents,

Pour m'avoir permis de faire mes études dans de bonnes conditions. Merci pour votre soutien, votre écoute, et vos encouragements. Merci pour la relecture de ma thèse.

À ma grand-mère,

Pour m'avoir toujours soutenu et encouragé tout au long de mes études.

À mon frère,

Pour avoir facilité mon arrivée à Paris et pour tous les bons moments à venir.

À Amélie,

Pour ces belles années passées à tes côtés et pour celles à venir. Merci pour m'avoir soutenu et (souvent) encouragé. Merci pour la relecture de ma thèse et tous tes conseils.

À Martin et Adrien,

Pour votre amitié et toutes ces années passées avec vous qui n'auraient jamais pu être les mêmes. Et pour toutes nos régalades à venir.

À Antoine,

Pour tes connaissances bien utiles sur Excel, et pour tous les bons moments à venir à Paris et ailleurs.

À Fufou,

Pour ton amitié depuis 10 ans déjà.

À mes craqueurs,

Pour toutes ces années étudiantes passées à vos côtés, pour les souvenirs, les crits, FM, soirées et autres folies...

À toutes les autres personnes dont j'ai croisé le chemin et qui m'ont apporté à un moment donné dans ma vie.

Table des matières

TABLE DES MATIERES.....	3
TABLE DES ABREVIATIONS	4
TABLE DES FIGURES	7
TABLE DES TABLEAUX	8
INTRODUCTION.....	9
1. LE VIH.....	10
A. GENERALITES	10
B. ÉPIDEMIOLOGIE	11
a. Dans le monde.....	11
b. En France.....	11
c. Dans les Hauts-de-France.....	15
C. PHYSIOPATHOLOGIE.....	17
a. Généralités	17
b. Structure virale.....	18
c. Réplication virale	19
d. Les modes de transmission.....	22
D. TRAITEMENT.....	24
a. Les classes d'antirétroviraux	26
b. Le protocole thérapeutique.....	28
c. Les effets indésirables.....	32
E. DIAGNOSTIC.....	34
a. Marqueurs biologiques	35
b. Tests de dépistage.....	37
c. Test de confirmation.....	40
d. Autres tests de diagnostic.....	42
2. OBJECTIFS.....	44
3. MATERIEL ET METHODES	45
A. SELECTION DES DONNEES.....	45
B. ANALYSES DES DONNEES.....	46
3. RESULTATS	47
A. CARACTERISTIQUES DE L'ÉTUDE	47
B. ANALYSE DES FREQUENCES CUMULEES	49
C. ANALYSES DE LA SENSIBILITE ET DE LA SPECIFICITE	51
5. DISCUSSION.....	54
A. RESUME DES RESULTATS.....	54
B. LIMITES DE L'ÉTUDE.....	55
CONCLUSION.....	57
BIBLIOGRAPHIE	59

Table des abréviations

°C : Degrés Celcius

µL : MicroLitre

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

Ac : Anticorps

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AES : Accident d'Exposition au Sang

Ag : Antigène

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

ARV : Antirétroviral

ARN : Acide RiboNucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

ATV : Atazanavir

AZT : Zidovudine

CD4 : Cluster de Différenciation 4

CE : Conformation Européenne

CBH : Centre de Biologie Humaine

CHIV : Centaur® HIV

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNR : Centre National de Référence

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

CP : Comprimé

CV : Charge Virale

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4

DO : Déclaration Obligatoire

DRV : Darunavir

DVG : Dépistage Génomique Viral

EFV : Efavirenz

ELFA : Enzyme Linked Fluorescent Assay

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

EVR : Etravirine

FDA : Food and Drug Administration
FN : Faux Négatif
FP : Faux positif
FPV : Fosamprénavir
FTC : Emtricitabine
GP : GlycoProtéine
GRID : Gay-Related Immune Deficiency
HDL : High Density Lipoprotein
HSH : Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes
INI : Inhibiteur de l'Intégrase
INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IP : Inhibiteur de la protéase
ISO : International Organization for Standardization
IST : Infection Sexuellement Transmissible
LAV : Lymphadenopathy Associated Virus
LDL : Low Density Lipoprotein
LIA : Line Immuno Assay
LPV : Lopinavir
MG : MilliGramme
MVC : Maraviroc
NVP : Névirapine
PCR : Polymerase Chain Reaction
PrEP : Pré-Exposition
RLU : Unités Relatives de lumière
ROC : Receiver Operating Characteristic
RTV : Ritonavir
Se : Sensibilité
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SIV : Virus de l'Immunodéficience Simienne
Sp : Spécificité
TPE : Traitement Post-Exposition
T : Thymus
T-20 : Enfuvirtide

TAF : Ténofovir alafénamide

TDF : Ténofovir

TPV : Tipranavir

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostic

UDI : Usager de Drogues Injectables

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VN : Vrai Négatif

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

WB : Western-Blot

Table des figures

FIGURE 1 : DECOUVERTES DE SEROPOSITIVITE EN FRANCE DE 2010 A 2017	12
FIGURE 2 : DECOUVERTES DE SEROPOSITIVITE PAR POPULATIONS EN FRANCE DE 2010 A 2017	14
FIGURE 3 : TAUX DE DECOUVERTE PAR REGION FRANÇAISE	15
FIGURE 4 : DECOUVERTES DE SEROPOSITIVITE DANS LES HAUTS-DE-FRANCE ET LE GRAND-EST	16
FIGURE 5 : ÉVOLUTION DU TAUX ANNUEL DE DECOUVERTES DE SEROPOSITIVITE DANS LES HAUTS-DE-FRANCE, EN ÎLE-DE-FRANCE ET EN METROPOLE	16
FIGURE 6 : SCHEMA STRUCTURAL DU VIH	18
FIGURE 7 : MODELE DU MECANISME D'ENTREE DU VIH DANS LA CELLULE CIBLE	19
FIGURE 8 : CYCLE DE REPLICATION DU VIH	21
FIGURE 9 : CINETIQUE D'APPARITION DES PRINCIPALES COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX	34
FIGURE 10 : ÉVOLUTION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIH	36
FIGURE 11 : SCORE DES BANDES DE TEST INNO-LIA I/II	41
FIGURE 12 : ALGORITHME DU DEPISTAGE DU VIH	43
FIGURE 13 : RESULTATS DES 30 416 ANALYSES REALISEES AU CHU D'AMIENS ENTRE JUILLET 2012 ET DECEMBRE 2015.....	48
FIGURE 14 : FREQUENCES CUMULEES DE L'ENSEMBLE DES FAUX POSITIFS OU DOUTEUX, DES VRAIS POSITIFS ET DES VRAIS NEGATIFS..	50
FIGURE 15 : COURBE ROC DES INDEX POSITIFS ET DOUTEUX POUR LE DOSAGE ADVIA CENTAUR®	51

Table des tableaux

TABLEAU 1 : ESTIMATIONS DU RISQUE MOYEN DE TRANSMISSION LORS D'UNE EXPOSITION AU VIH SELON DIFFERENTES ACTIVITES SEXUELLES	23
TABLEAU 2 : ÉVOLUTION DES RECOMMANDATIONS DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL	25
TABLEAU 3 : PRINCIPAUX ANTIRETROVIRAUX DISPONIBLES EN PHARMACIE DE VILLE	32
TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ANALYSES.....	49

Introduction

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) reste à l'heure actuelle l'un des problèmes de santé publique majeur à travers le monde. Depuis le début de la pandémie, 35,4 millions de personnes sont décédées des suites de maladies liées au Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA).

L'évolution constante des stratégies de diagnostic et des prises en charge thérapeutiques ont permis une amélioration de la qualité et de l'espérance de vie des malades. Malgré ces avancées, seulement 3 individus sur 4 vivants avec l'infection connaissaient leur statut VIH en 2017. Il restait donc 9,4 millions de séropositifs non diagnostiqués. Le diagnostic, et plus précisément le dépistage de l'infection par le VIH est par conséquent un enjeu capital dans la lutte contre le SIDA. D'autant plus qu'à ce jour aucun vaccin ou traitement curatif n'est disponible (1).

En France, le diagnostic de l'infection par le VIH se fait selon un schéma précis : un test de dépistage suivi d'un test de confirmation.

L'objet de cette thèse est l'analyse de la performance d'une des étapes du diagnostic du VIH : le test de dépistage par le dosage ADVIA Centaur® VIH Ag/Ac Combo (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY).

Nous nous consacrerons dans un premier temps à la description des différents aspects de l'infection par le VIH. Puis, nous aborderons l'analyse des échantillons récoltés entre 2012 et 2015 au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens. Nous présenterons alors les résultats de cette étude et les conséquences qui en découlent, avant de conclure.

1. Le VIH

A. Généralités

C'est au cours de l'année 1981 qu'est évoqué pour la première fois aux États-Unis le Gay-Related Immune Deficiency (GRID). Ce syndrome est associé aux hommes homosexuels touchés par des maladies rares telles que le sarcome de Kaposi et la pneumonie à *Pneumocystis carinii*. La maladie sera ensuite renommée SIDA en 1982. C'est seulement quelques années plus tard que les différents modes de transmission seront découverts (sexuelle, sanguine et materno-foétale).

Les premiers cas d'infection chez des femmes sont rapportés en 1983. C'est pendant cette même année que des chercheurs français du laboratoire d'oncologie virale de l'Institut Pasteur-CNRS-Inserm, dont les prix Nobel Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi, isolent le Lymphadenopathy Associated Virus (LAV) qu'ils pensent être responsable du SIDA. Cette découverte permet ensuite des avancées sur le diagnostic de l'infection. C'est aux États-Unis que la Food and Drug Administration (FDA) a mis au point le premier test sanguin de détection de l'infection en 1986.

Sur le plan thérapeutique, la première molécule utilisée fut la zidovudine (AZT), un inhibiteur de la transcriptase inverse. Puis la deuxième classe médicamenteuse, les anti-protéases, a été développée à partir de 1995 (2)(3).

L'infection par le VIH d'un humain considérée comme la plus ancienne est celle d'un marin. Elle a été découverte grâce à des prélèvements sanguins datant de 1959. Selon l'état des connaissances actuelles, l'origine du VIH serait les Virus de l'Immunodéficience Simienne (SIV) capables de traverser la barrière d'espèce. La contamination humaine aurait eu lieu à plusieurs reprises par la consommation de viande de chimpanzé ou de morsures de singes infectés (4).

B. Épidémiologie

a. Dans le monde

Prévalence :

Depuis le début de l'épidémie suite à la découverte du VIH en 1981, 35,4 millions de personnes sont décédées des suites de maladies liées au SIDA.

À ce jour, le SIDA continue de représenter un problème majeur de santé publique. Fin 2017, nous dénombrons 36,9 millions de personnes infectées par le VIH à travers le monde, dont 1,8 million d'enfants. Parmi les malades, 25% vivaient sans connaissance de leur statut VIH, soit environ 9,4 millions de personnes.

Seulement 59% de cette population de séropositifs reçoit un traitement antirétroviral, soit 21,7 millions d'individus.

Le continent africain est le plus touché par l'épidémie avec un total de 25,7 millions de séropositifs, dont 19,6 millions en Afrique de l'Est et du Sud (5)(6).

Incidence :

Depuis le début des années 2000, l'incidence de l'infection par le VIH tend à baisser. Cependant, 1,8 million nouveaux cas ont été recensés en 2017, dont les deux tiers en Afrique (5)(6).

b. En France

Prévalence :

En France, la surveillance épidémiologique du VIH se fait par l'intermédiaire de deux organismes. D'une part, Santé publique France qui recense les déclarations

obligatoires et d'autre part, le Centre National de Référence (CNR) du VIH qui coordonne la surveillance biologique.

Une nouvelle méthode d'estimation de la prévalence a été mise en place en 2016. Elle prend en compte, en plus des déclarations obligatoires de séropositivité, les données manquantes (déclarations non transmises). Suite à cela, la population croît de 153 000 séropositifs à 172 700. Il ne s'agit pas d'une augmentation mais d'une modification du calcul. La mise en place de cette nouvelle méthode par le biais d'un algorithme permet d'estimer à 24 000 personnes n'ayant aucune connaissance de leur infection (7).

Incidence :

En France, 6424 personnes ont contracté le VIH au cours de l'année 2017, contre 7935 personnes en 2004, soit 12 ans avant. Nous observons effectivement une légère baisse depuis une dizaine d'année (figure 1).

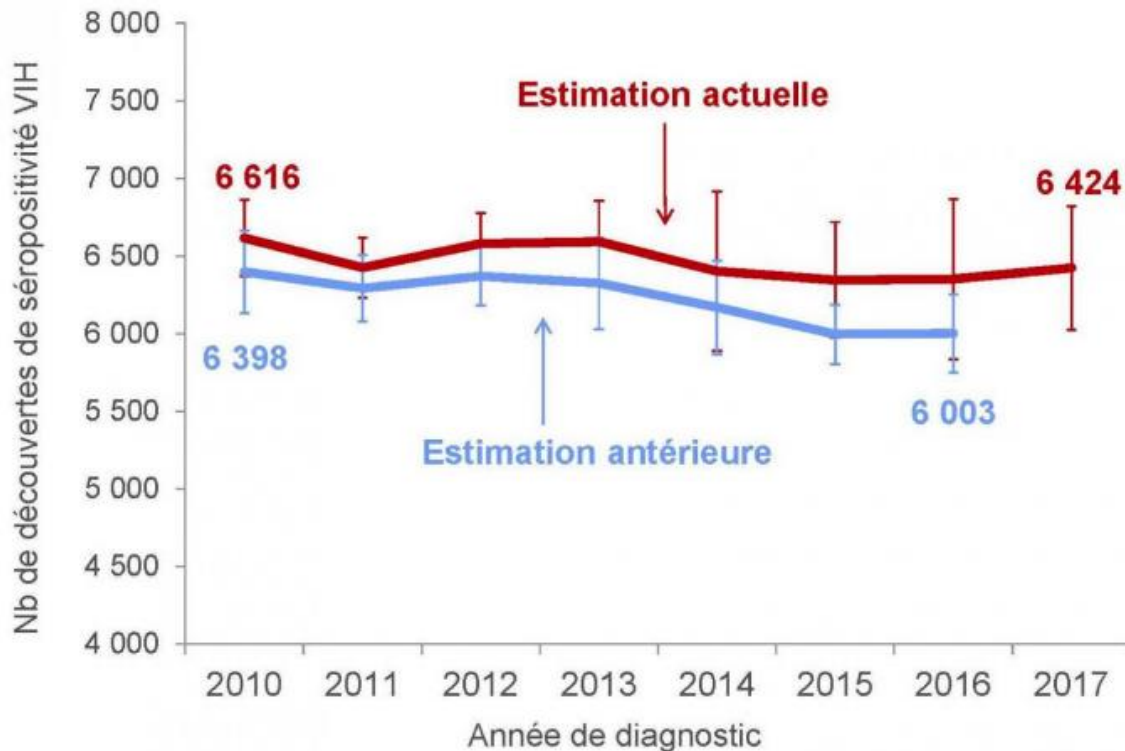


Figure 1 : Découvertes de séropositivité en France de 2010 à 2017 (8)

Source : Santé Publique France, Déclarations Obligatoires VIH (DO) au 30/09/2018.

Certaines populations sont plus exposées, notamment selon le pays de naissance. Bien que le nombre de découvertes de séropositivité soit stable entre 2010 et 2017 chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH), la proportion d'HSH nés à l'étranger a continuellement augmenté entre 2011 et 2017. Concernant les contaminations par rapports hétérosexuels, elles sont stables quel que soit l'origine des personnes.

Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et les hétérosexuels (homme et femme) nés à l'étranger restent durement touchés avec respectivement 44 et 39% des découvertes de séropositivité en France en 2016. Quant aux usagers de drogues injectables (UDI), ils représentent 2% du nombre annuel de découvertes de séropositivité. Leur nombre a diminué de moitié entre 2010 et 2017 (8).

Sur l'année 2017, les 2 populations les plus touchées sont les hétérosexuels nés à l'étranger (80% venant d'un pays d'Afrique subsaharienne) et les HSH. Elles représentent respectivement 42% et 41% des découvertes d'infection par le VIH. Les hétérosexuels nés en France représentent eux, 14% des découvertes (figure 2).

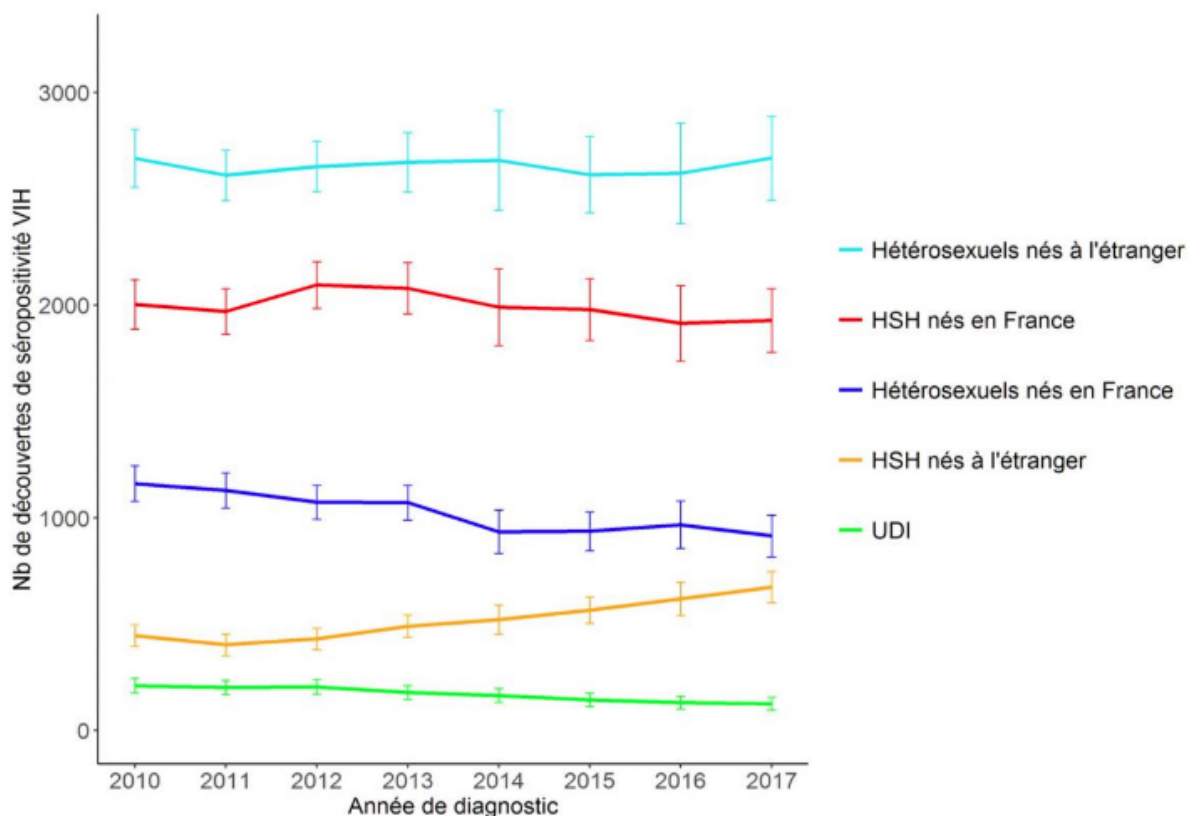


Figure 2 : Découvertes de séropositivité par populations en France de 2010 à 2017 (9)

Source : Santé Publique France, Déclarations Obligatoires VIH (DO) au 30/09/2018.

La seconde disparité se retrouve au niveau géographique. Nous relevons des taux bien plus élevés de découvertes de séropositivité dans les départements français d'Amérique (Guyane, Martinique et Guadeloupe), ainsi qu'en Ile-de-France. En moyenne, le taux de découverte par million d'habitants en France est de 90, alors qu'il est de 907 par million d'habitants en Guyane, de 238 en Guadeloupe et de 206 en Ile-de-France (figure 3).



Figure 3 : Taux de découverte par région française (10)

Source : Santé publique France, DO VIH au 30/06/2017

c. Dans les Hauts-de-France

Comme le représentent les figures 4 et 5, les taux de découvertes de séropositivité VIH dans les Hauts-de-France restent inférieurs à la moyenne nationale. En 2016, ils sont de 49 par million d'habitant pour les Hauts-de-France contre 206 en Ile-de-France.

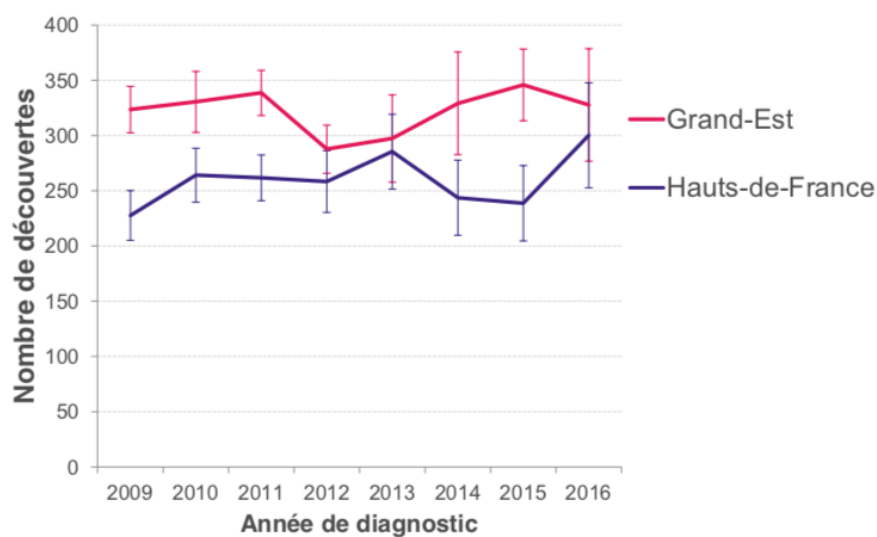


Figure 4 : Découvertes de séropositivité dans les Hauts-de-France et le Grand-Est (11)

Source : Santé publique France, DO VIH au 30/06/2017

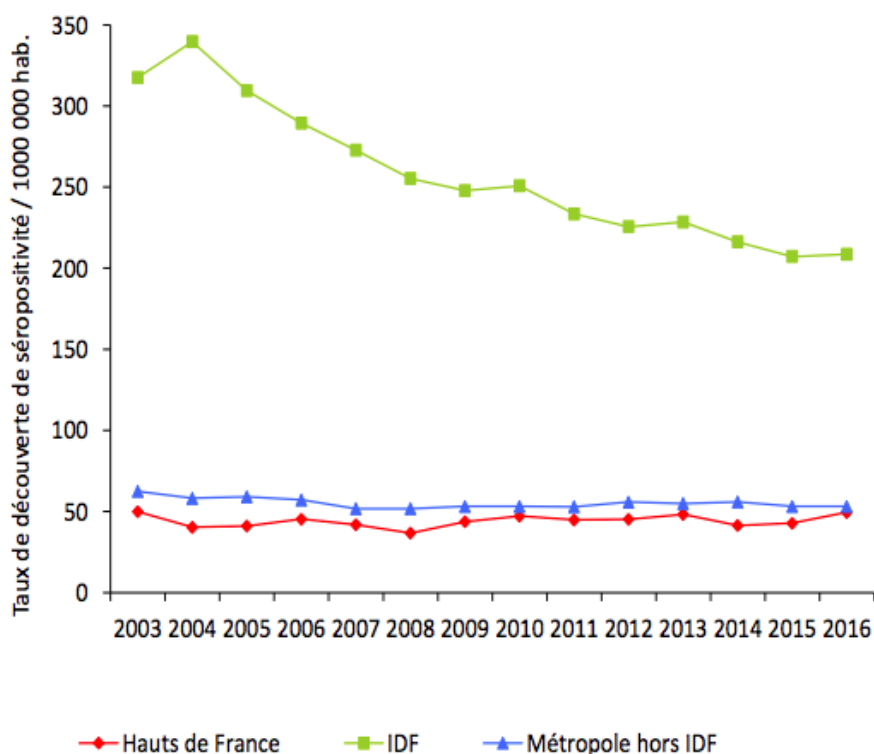


Figure 5 : Évolution du taux annuel de découvertes de séropositivité dans les Hauts-de-France, en Ile-de-France et en Métropole (12)

Source : données corrigées redressées au 30/06/2017, DO VIH, Santé publique France

C. Physiopathologie

a. Généralités

Le virus de l'immunodéficience humaine est un rétrovirus appartenant à la famille des *Retroviridae*, à la sous-famille des *Orthoretrovirinae*, et au genre *Lentivirus*. Nous observons une grande diversité génétique au sein des différents VIH qui sont donc classés en 2 types : VIH-1 et VIH-2. Ils sont ensuite subdivisés en groupes correspondants aux différents passages inter-espèces.

Nous notons 4 groupes de VIH-1 :

- Le groupe M (Major)
- Le groupe O (Outlier)
- Le groupe N (non-M, non-O)
- Le groupe P (identifié en 2009)

La pandémie actuelle est causée par les virus du groupe M. En France, nous retrouvons le VIH-1 dans la majorité des cas (98 %). Quant au VIH-2, il est principalement présent en Afrique de l'Ouest (13).

Le VIH étant un rétrovirus, il possède un ARN de haut poids moléculaire et est caractérisé par la présence d'une enzyme, la transcriptase inverse. Cette dernière a pour rôle de transcrire l'ARN viral en ADN pro-viral, qui pourra alors s'intégrer dans le génome de la cellule hôte.

Le VIH agit en affectant le système immunitaire par le biais de l'infection des cellules essentielles à l'immunité : les lymphocytes T CD4. Il entraîne alors leur diminution progressive.

b. Structure virale

Le VIH est constitué de 3 parties :

- L'enveloppe virale, sur laquelle sont fixées des glycoprotéines appelées gp120 et gp41 pour le VIH-1. Cette enveloppe est constituée d'une double couche lipidique.
- La matrice virale, composée de la protéine virale p17. Elle est associée à la protéase, une des 3 enzymes virales.
- La capsidie protéique renferme 2 brins d'ARN ainsi que les 2 dernières enzymes virales : la transcriptase inverse et l'intégrase. Cette capsidie de forme conique est formée par les protéines structurales p24 (14),(15).

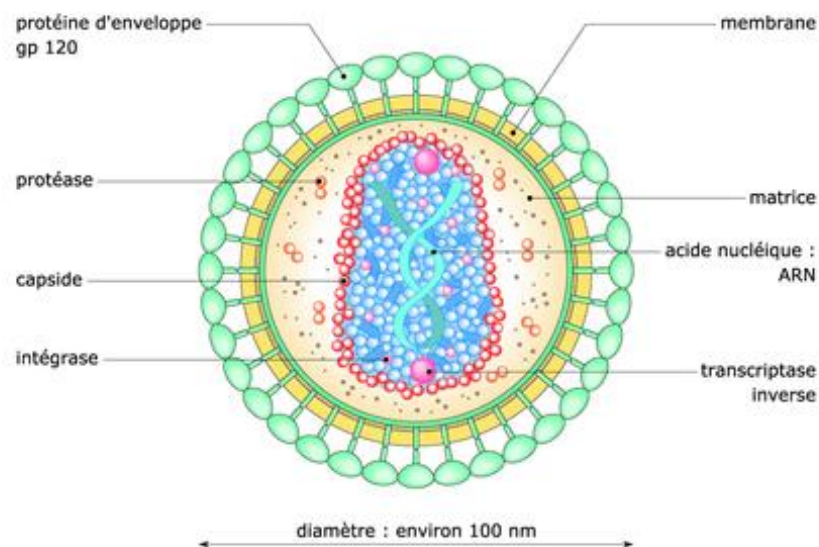


Figure 6 : Schéma structural du VIH

c. Réplication virale

Le VIH n'est pas capable d'assurer lui-même sa réplication, c'est-à-dire la reproduction de son patrimoine génétique indispensable à la fabrication de nouveau virus. Pour se répliquer il lui faut alors pénétrer des cellules cibles de l'organisme infecté.

Cette réplication se déroule en plusieurs étapes, débutant par l'entrée du VIH dans les cellules cibles :

L'attachement : le VIH se fixe sur le récepteur CD4, exprimé à la surface des lymphocytes T helper, par l'intermédiaire de sa glycoprotéine de surface gp120. Cette dernière change ensuite de conformation et s'attache à un second récepteur, le corécepteur CCR5 ou CXCR4 appartenant à la famille des récepteurs aux chimiokines. Les souches virales n'étant pas toutes identiques, certaines utilisent uniquement le corécepteur CCR5 (VIH-1 à tropisme R5) et d'autres utilisent uniquement CXCR4 (VIH-1 à tropisme X4). Celles qui utilisent les deux corécepteurs sont désignées VIH-1 à double tropisme (16),(17).

Des tests de tropisme sont utilisés pour déterminer le co-récepteur utilisé par le VIH pour son entrée dans la cellule cible, ce qui permet d'adapter le traitement en fonction du résultat (18)

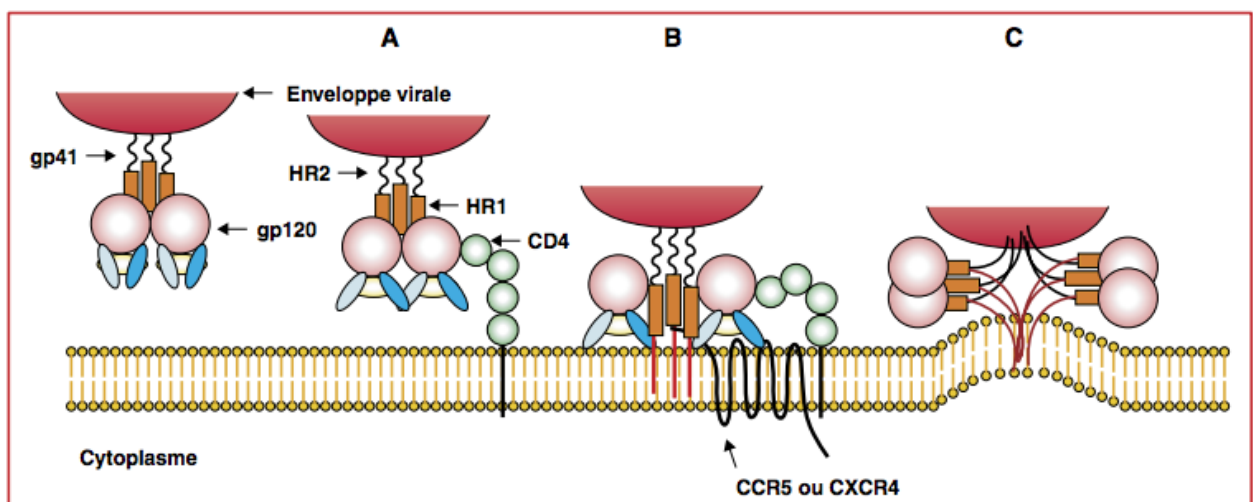


Figure 7 : Modèle du mécanisme d'entrée du VIH dans la cellule cible (19).

La fusion : elle s'effectue par un système d'endocytose. L'enveloppe du virus fusionne ainsi avec la membrane de la cellule. Puis les 2 brins d'ARN et les 3 enzymes virales (transcriptase inverse, protéase et intégrase) sont libérés à l'intérieur du lymphocyte par décapsidation.

La rétro-transcription : il s'agit de la synthèse d'ADN dit pro-viral qui s'opère à l'intérieur du lymphocyte. Elle s'opère par transformation de l'ARN viral en ADN pro-viral, grâce à la transcriptase inverse. C'est cette étape du cycle de réplication qui caractérise les rétrovirus.

La transcriptase inverse permet la synthèse du brin d'ARN en ADN pro-viral simple brin, qui est ensuite répliqué en ADN pro-viral double brin.

Nous notons la présence de nombreuses erreurs durant la transcription inverse, ce qui explique la grande variabilité génétique du VIH.

L'intégration : cette étape fait intervenir la seconde enzyme virale, l'intégrase, qui a pour fonction d'incorporer le double brin d'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte. L'intégration se déroule dans le noyau cellulaire. A ce stade, le virus est appelé provirus.

La transcription : l'ADN viral est transformé en ARN à l'aide de la machinerie enzymologique du noyau de la cellule hôte. L'ARN nouvellement formé sort ensuite du noyau.

L'assemblage : l'ARN messager permet de synthétiser les protéines virales qui seront ensuite découpées en protéines de plus petite taille par la dernière enzyme virale, la protéase. Ces protéines clivées sont assemblées autour de l'ARN pour former de nouvelles particules virales.

Le bourgeonnement : les nouvelles particules virales sortent de la cellule infectée en arrachant un morceau de la membrane cellulaire sur laquelle les protéines virales de surface gp120 et gp41 sont fixées.

La maturation : cette dernière étape est essentielle puisque c'est lors de celle-ci que les particules issues du bourgeonnement sont encore immatures. Les virions ainsi libérés dans la circulation sanguine pourront ensuite infecter de nouvelles cellules (16),(17).

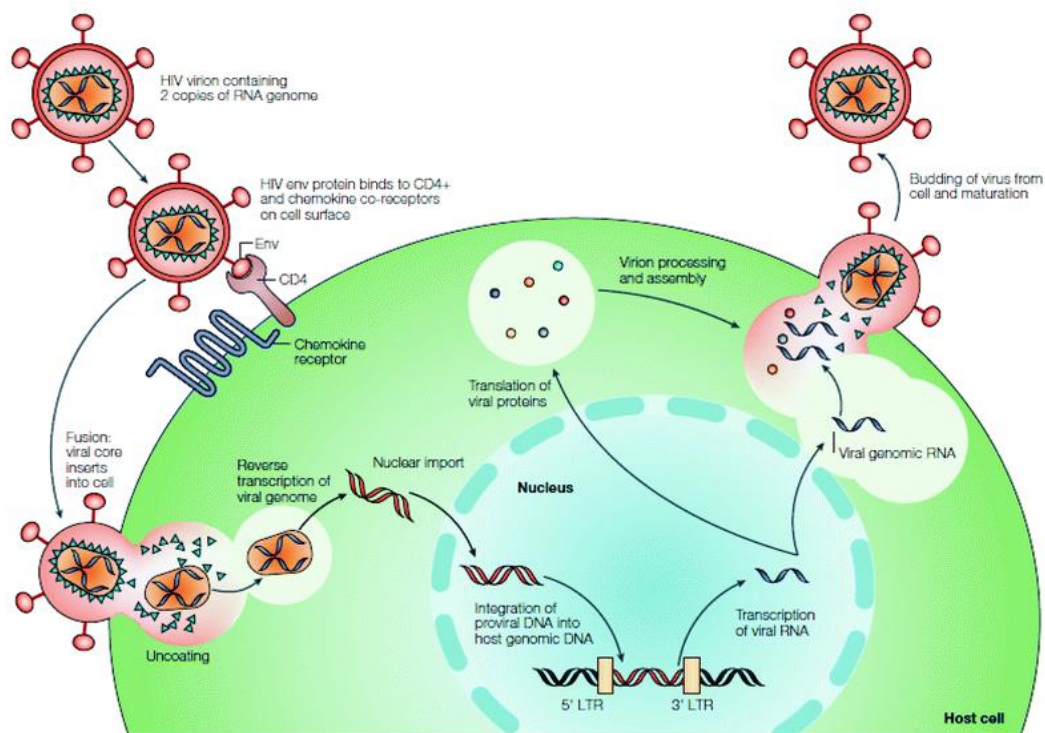


Figure 8 : Cycle de réplication du VIH (20)

d. Les modes de transmission

Il existe 3 modes de transmission du VIH :

- La transmission sexuelle, qui est actuellement à l'origine du plus grand nombre de cas dans le monde.
- La transmission sanguine
- La transmission materno-fœtale

Le virus se transmet donc par un contact étroit et non protégé avec certains liquides biologiques (sang, lait maternel, sperme et sécrétions vaginales) d'un individu séropositif. Le virus est également présent dans les larmes et la salive mais en trop faible quantité puisqu'aucun cas de transmission par ces voies n'a été découvert.

Le risque de transmission existe dès le stade précoce de l'infection et restera présent durant toute la vie du porteur du VIH. Le contrôle d'une charge virale basse permet en revanche de rendre ce risque de transmission assez faible.

La transmission sexuelle :

Toute relation sexuelle peut être contaminante mais nous relevons des différences de risque de transmission en fonction des rapports (tableau 1). Certains facteurs peuvent augmenter le risque de contamination, tels que :

- Une charge virale élevée
- La présence d'Infections Sexuellement Transmissibles (IST)
- Certaines affections vaginales
- Des déchirures ou frottements
- Les menstruations
- Des partenaires multiples

A l'inverse, d'autres paramètres peuvent réduire le risque de contamination :

- Une charge virale basse
- Un traitement Post-Exposition (TPE) ou Pré-Exposition (PrEP) (21)

Activité	Estimation du risque moyen	Taux de transmission
Relation sexuelle anale réceptive	1,4%	1 transmission sur 71 expositions
Relation sexuelle anale pénétrante	0,11%	1 transmission sur 909 expositions
Relation sexuelle vaginale réceptive	0,08%	1 transmission sur 1 250 expositions
Relation sexuelle vaginale pénétrante	0,04%	1 transmission sur 2 500 expositions

Tableau 1 : Estimations du risque moyen de transmission lors d'une exposition au VIH selon différentes activités sexuelles (22)

La transmission sanguine ou percutanée :

Elle peut se faire par l'injection de drogue : la toxicomanie expose à un risque plus important comparé à un rapport sexuel non protégé. Elle représente 0,67% en moyenne par contact à risque. Cette transmission par voie intraveineuse se fait par le partage de matériels souillés comme les seringues, aiguilles, cotons, cuillères.

Dans le milieu médical, l'utilisation du matériel (seringue, aiguille) ne représente plus aucun risque du fait du matériel à usage unique et stérilisé.

La transmission sanguine peut également intervenir lors d'Accidents d'Exposition au Sang (AES) en milieu professionnel (21).

La transmission de la mère à l'enfant :

Pendant la grossesse, le pourcentage de risque est évalué à 6-7%. Il sera de 19% lors de l'accouchement et de 15-17% en post-partum, par l'intermédiaire du lait maternel (21). C'est durant le dernier trimestre de grossesse que le risque de transmission intervient principalement. Mais il reste également présent au cours de l'accouchement et pendant l'allaitement.

L'existence d'altération de l'état du placenta favorise la transmission puisque son effet barrière est diminué et est donc plus propice aux infections et à une rupture prématurée de la poche des eaux.

D. Traitement

Les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH sont appelés antirétroviraux (ARV).

Ce traitement antirétroviral a pour objectif principal de diminuer la mortalité et la morbidité de l'infection par le VIH en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$, et ainsi d'éviter la progression vers le stade SIDA. Il faut pour cela réduire au maximum la réplication virale. Les traitements mis en place permettent d'améliorer la qualité de vie des sujets séropositifs, malgré les nombreux effets secondaires. La difficulté est donc de conserver une bonne tolérance au traitement sur le long terme. Actuellement, l'absence d'éradication du virus implique de concevoir le traitement de la maladie comme un traitement chronique qui doit être administré sur plusieurs décennies.

Le choix initial du traitement dépendait du nombre de lymphocytes CD4 (voir tableau 2). Lorsqu'ils étaient inférieurs à $500/\text{mm}^3$, un traitement antirétroviral devait être installé sans délai. A celui-ci était ajoutée une prophylaxie primaire en cas de CD4 inférieurs à $200/\text{mm}^3$.

Chez un patient ayant des CD4 supérieurs à $500/\text{mm}^3$, le traitement antirétroviral peut être décalé s'il ne se sent pas prêt (23).

Désormais depuis le rapport Morlat (24), tous les patients dépistés et prêt à recevoir un traitement antirétroviral peuvent en bénéficier quel que soit le taux de CD4.

Stade	1996	1997	1999	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2013
SIDA	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
CD4 < 200/mm ³	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
200/mm ³ < CD4 < 350/mm ³	Oui	Oui	Oui	Oui	Possible ⁽¹⁾	Oui ⁽²⁾	Oui ⁽²⁾	Oui ⁽²⁾	Oui	Oui
350/mm ³ < CD4 < 500/mm ³	Décision selon la pente des CD4 et la charge virale (CV)	Oui, peut être différé si CV < 10 000 cp/mL	Oui, peut être différé si CV < 10 000 cp/mL	Peut être différé si CD4 et CV stable	Non	Non	Envisageable ⁽³⁾	Envisageable ⁽³⁾	Oui ⁽²⁾	Oui
CD4 < 500/mm ³	Abstention mais envisageable si CV > 30 000 cp/mL	Possible si CV > 10 000 cp/mL mais pas recommandé	Oui si CV > 30 000 cp/mL, on peut différer sinon	Peut être différé si CD4 et CV stable	Non	Non	Non	Non	Envisageable ⁽³⁾	Oui

(1) : Moment optimal non connu

(2) : Sauf si patient non prêt

(3) : Dans certaines circonstances, en particulier si la Charge Virale (CV) > 100 000 copies/mL

Tableau 2 : Évolution des recommandations du traitement antirétroviral (25)

a. Les classes d'antirétroviraux

Actuellement, le protocole antirétroviral impose une trithérapie utilisant les 6 grandes classes de molécules aujourd'hui à disposition :

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :

Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI). Le premier antirétroviral commercialisé appartient à cette classe. Il s'agit de la zidovudine, approuvée par la FDA en 1987 (26). Elle n'est aujourd'hui plus utilisée dans les trithérapies, du fait de ses nombreux effets indésirables.

Toutes les molécules de cette classe sont des pro-drogues, c'est à dire que seul le métabolite est actif. Ce dernier est formé dans le milieu intracellulaire par une triple phosphorylation. Les analogues nucléosidiques inhibent la réplication du VIH en se liant à la transcriptase inverse, ce qui empêche l'incorporation du nucléoside naturel dans l'ADN viral. Leur intégration dans l'ADN en cours de formation permet d'interrompre la réplication en empêchant l'incorporation des nouvelles bases et en bloquant l'élongation de la chaîne d'ADN proviral (27).

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :

Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI) sont des inhibiteurs non compétitifs de la transcriptase inverse du VIH-1 mais ils ne sont pas actifs vis-à-vis du VIH-2.

Les inhibiteurs de la protéase (IP) :

Ce sont de puissants inhibiteurs qui agissent au niveau de la protéase en bloquant la phase tardive de la maturation virale. Les virions matures sont toujours produits mais sont incapables d'infecter d'autres cellules. Les inhibiteurs de protéase sont actifs sur les VIH-1 et 2. Du fait de leur métabolisation par le cytochrome P450 3A4, il en

résulte de nombreuses interactions médicamenteuses avec les autres traitements. C'est d'ailleurs pour son puissant effet d'inhibition enzymatique du CYP3A qu'un des inhibiteurs de la protéase, le ritonavir est utilisé. Cette inhibition de l'iso-enzyme du cytochrome permet un ralentissement du métabolisme des IP, ces derniers possédant une biodisponibilité médiocre. Leur concentration plasmatique et leur demi-vie sont donc améliorés.

Le ritonavir est donc principalement utilisé comme potentialisateur de la pharmacocinétique des autres IP (28).

Les inhibiteurs du récepteur CCR5 :

Il n'existe qu'une seule molécule, le maraviroc, qui se lie de façon sélective au récepteur aux chimiokines humaines CCR5, et empêche ainsi le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules.

L'inhibiteur de fusion :

Le seul représentant de cette classe, l'enfuvirtide, agit en se liant à une protéine virale (la gp 41 du VIH-1) présente dans le milieu extracellulaire. Cette liaison bloque ainsi la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible, empêchant alors l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible. Il existe une résistance naturelle du VIH-2.

Le FUZEON® est administré par voie injectable, ce qui limite fortement son utilisation (29).

Les inhibiteurs de l'intégrase :

Les inhibiteurs de l'intégrase agissent en inhibant l'activité catalytique de l'intégrase. Cette enzyme codée par le VIH est nécessaire à la réplication virale. L'anti-intégrase empêche alors l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule hôte.

L'inhibition de l'intégration bloque ainsi la propagation de l'infection puisque l'ADN proviral circulaire non intégré disparaît en quelques jours de la cellule.

Les boosters :

Comme expliqué précédemment, le ritonavir est utilisé pour ses propriétés de puissant inhibiteur enzymatique qui permettent d'augmenter de la biodisponibilité des antirétroviraux qui lui sont associés.

Le cobicistat est également un inhibiteur sélectif de la sous-famille du CYP3A des cytochromes P450. Par le même mécanisme, il permet d'augmenter l'exposition systémique des antiviraux qui lui sont associés dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie écourtée de par leur métabolisme CYP3A4-dépendant. C'est pourquoi ces deux molécules sont associés dans les spécialités STRIBILD® et GENVOYA®.

b. Le protocole thérapeutique

Un rapport d'expert sur la prise en charge médicale des séropositifs pour le VIH datant de 2016 recommande de privilégier les trithérapies suivantes (tableau 3) :

- a. 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) :
 - Ténofovir disoproxil - emtricitabine + rilpivirine.
- b. 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de l'intégrase (INI) :
 - Ténofovir disoproxil - emtricitabine + dolutégravir
 - Ténofovir disoproxil - emtricitabine + ralégravir
 - Ténofovir alafénamide - emtricitabine + dolutégravir + elvitégravir - cobicistat
 - Abacavir - lamivudine + dolutégravir
- c. 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de la protéase associé au ritonavir (IP/r)
 - Ténofovir disoproxil – emtricitabine + darunavir/r (23)

DCI	Spécialités	Présentation	Posologie moyenne
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>			
Abacavir (ABC)	ZIAGEN®	Cp 300 mg Solution buvable 20 mg/mL	600 mg/jour en 1 ou 2 prises
Emtricitabine (FTC)	EMTRIVA®	Gélule 200 mg Sol. buv. 10 mg/mL	200 mg/j en 1 prise
Lamivudine (3TC)	EPIVIR®	Cp 150 mg, 300 mg Sol. buv. 10 mg/mL	300 mg/j en 1 ou 2 prises
Zidovudine (AZT)	RETROVIR®	Gél. 100 mg, 250 mg Sol. buv. 10 mg/mL	500 ou 600 mg/j en 2 prises
<i>Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse</i>			
Ténofovir (TDF)	VIREAD®	Cp 123 mg, 163 mg, 204 mg, 245 mg, Granulés enrobés 33 mg/g	245 mg/j
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i>			
Efavirenz (EFV)	SUSTIVA®	Cp. 600 mg	600 mg/j
Névirapine (NVP)	VIRAMUNE®	Cp. 200 mg Cp. LP 400 mg	200 mg 1 fois par jour pdt 14 jours, puis 2 fois par jour ou 1 cp LP 400 mg 1 fois par jour.
Etravirine (EVR)	INTELENCE®	Cp. 25 mg, 100 mg et 200 mg	400 mg/j en 2 prises
Rilpivirine	EDURANT®	Cp. 25 mg	25 mg/j
<i>Inhibiteurs de la protéase</i>			
Atazanavir (ATV)	REYATAZ®	Gél. 150 mg, 200 mg, 300 mg	300 mg en 1 prise par jour

Darunavir (DRV)	PREZISTA®	Cp. 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg Susp. buv. 100 mg/mL	600 mg 2 fois par jour Patient naïf : 800 mg en 1 prise par jour
Fosamprenavir (FPV)	TELZIR®	Cp. 700 mg Susp. buv. 50 mg/mL	700 mg 2 fois par jour
Lopinavir (LPV) + Ritonavir (RTV)	KALETRA®	Cp. 50 mg RTV + 200 mg LPV Cp. 25 mg RTV + 100 mg LPV Sol buv. 80 mg/mL LPV + 20 mg/mL RTV	400 mg LPV + 100 mg RTV 2 fois par jour
Ritonavir	NORVIR®	Cp. 100 mg Sol. buv. 80 mg/mL	100 à 400 mg par jour en 1 à 2 prises
Tipranavir (TPV)	APTIVUS®	Capsule molle 250 mg Sol. buv. 100 mg/mL	500 mg 2 fois par jour
<i>Inhibiteurs de l'intégrase</i>			
Raltégravir	ISENTRESS®	Cp. Pelliculés 400 mg Cp. à croquer 25 mg, 100 mg Granulés pour suspension buvable 100 mg	400 mg 2 fois par jour
Dolutégravir	TIVICAY®	Cp. pelliculés 50 mg	50 mg 1 à 3 fois par jour
<i>Inhibiteur de fusion</i>			
Enfuvirtide (T-20)	FUZEON®	Flacon injectable 90 mg/mL	Par voie sous cutanée 2 fois par jour
<i>Inhibiteur du récepteur CCR5</i>			
Maraviroc (MVC)	CESENTRI®	Cp. pelliculés 150 mg ou 300 mg	150 ou 300 ou 600 mg 2 fois par jour en fonction de l'association

Association de plusieurs molécules

Zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC)	COMBIVIR®	Cp. pelliculé : AZT = 300 mg 3TC = 150 mg	1 cp 2 fois par jour
Abacavir (ABC) + lamivudine (3TC)	KIVEXA®	Cp. pelliculé : ABC = 600 mg 3TC = 300 mg	1 cp 1 fois par jour
Abacavir (ABC) + lamivudine (3TC) + zidovudine (AZT)	TRIZIVIR®	Cp. pelliculé : ABC = 300 mg 3TC = 150 mg AZT = 300 mg	1 cp 2 fois par jour
Ténofovir (TDF) + emtricitabine (FTC)	TRUVADA®	Cp. TDF = 245 mg FTC = 200 mg	1 cp par jour
Ténofovir alafénamide (TAF) + emtricitabine (FTC)	DESCOVY®	Cp. TAF = 10 mg FTC = 200 mg	1 prise quotidienne
Ténofovir (TDF) + emtricitabine (FTC) + éfavirenz (EFV)	ATRIPLA®	Cp. TDF = 300 mg FTC = 200 mg EFV = 600 mg	1 cp par jour
Ténofovir (TDF) + emtricitabine (FTC) + rilpivirine	EVIPLERA®	Cp. pelliculé TDF = 245 mg FTC = 200 mg Rilpivirine = 25 mg	1 cp par jour
Elvitégravir + emtricitabine (FTC) + ténofovir (TDF) + corbicistat	STRIBILD®	Cp. 150/200/245/150 mg	1 cp par jour

Elvitégravir + emtricitabine (FTC) + ténofovir alafénamide (TAF) + corbicistat	GENVOYA®	Cp. 150/200/10/150 mg	1 cp par jour
Dolutégravir + abacavir (ABC) + lamivudine (3TC)	TRIUMEQ®	Cp. 50/600/300 mg	1 cp par jour

Tableau 3 : Principaux antirétroviraux disponibles en pharmacie de ville (30) :

c. Les effets indésirables

La molécule historique, l'AZT, est restée longtemps la seule disponible sur le marché et fut donc utilisée massivement en dépit de ses nombreux effets secondaires. L'arrivée des trithérapies a profondément changé l'évolution de l'infection à VIH. Mais cette transformation en une maladie chronique sous traitement permanent pose de nouvelles problématiques liées à la toxicité médicamenteuse.

Les complications des ARV relèvent de mécanismes multiples, directs et indirects. Il faut pour cela différencier la toxicité d'organe des complications secondaires à des perturbations elles-mêmes déclenchées par leur prise prolongée, tout comme les effets secondaires à court, moyen et long terme.

Ces effets secondaires sont :

La lipodystrophie : cette anomalie de la répartition des graisses peut être à l'origine d'une interruption du traitement par le patient. Elle constitue une part importante et préoccupante de la prise en charge des patients séropositifs. Nous observons souvent une association aux troubles lipidiques et glucidiques. Les INTI et IP sont les responsables des lipodystrophies, parmi eux les plus délétères sont la stavudine et la zidovudine. L'abacavir est alors une alternative intéressante à la stavudine.

Les anomalies du métabolisme lipidique : toutes les classes d'antirétroviraux, à l'exception de l'enfuvirtide, peuvent modifier les paramètres lipidiques et provoquer une hypertriglycémie ou une hypercholestérolémie totale. Certains antirétroviraux peuvent cependant être moins lipotoxiques tels que le ténofovir (INTI), la névirapine (INNTI) et l'atazanavir (IP).

Les anomalies du métabolisme glucidique : certains inhibiteurs de protéase, notamment l'indinavir, induisent une insulino-résistance, tout comme certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Cette insulino-résistance peut alors évoluer en une intolérance au glucose, puis un diabète.

Risque cardiovasculaire : différentes études ont tenté d'évaluer un sur-risque coronarien pour les patients traités aux ARV depuis plus de deux ans, et en particulier aux IP. Cela s'explique par la présence de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire chez ces patients : bilan lipidique perturbé avec diminution du HDL-cholestérol et augmentation du LDL-cholestérol, hypertriglycémie, toxicité mitochondriale, insulino-résistance, obésité tronculaire. Il est donc important de les identifier et de surveiller les habitudes de vie des patients (tabac, sédentarité, poids, alcool) (28).

La toxicité mitochondriale des ARV est connue depuis la mise sur le marché de l'AZT, et reste au centre des préoccupations concernant leur toxicité. Elle peut se présenter comme une toxicité d'organe et/ou une toxicité générale, dont la forme la plus grave est l'acidose lactique. Les mécanismes de vieillissement accéléré, la diminution des capacités globales de l'individu, la fatigabilité musculaire et sexuelle sont imputables à la toxicité mitochondriale.

Complications hépatiques : tous les ARV sont potentiellement hépatotoxiques et plus particulièrement le ritonavir et la névirapine qui sont susceptibles de provoquer une élévation des transaminases et une hépatite clinique.

Antirétroviraux	Complications précoces (quelques jours à quelques semaines)	Complications à moyen terme (quelques semaines à quelques mois)	Complications à long terme (quelques années)
INTI ^a	Cytopénie (AZT) Hypersensibilité (ABC) Tubulopathie (TDF)	Toxicité mitochondriale : Neuropathie (ddC, d4T, ddI) Myopathie (AZT) Hépatite (AZT, ddI) Pancréatite (ddC, d4T, ddI) Acidose lactique	Toxicité mitochondriale : Neuropathie (ddC, d4T, ddI) Myopathie (AZT) Hépatite (AZT, ddI) Pancréatite (ddC, d4T, ddI) Acidose lactique
INNTI ^b	Hypersensibilité (NVP, EFV) Hépatite (NVP, EFV) Vertiges (EFV) Troubles de l'humeur (EFV)	Syndrome dépressif (EFV) Hépatite (NVP, EFV)	
IP ^c	Troubles digestifs Hépatites Saignements chez l'hémophile Coliques néphrétiques (IDV)	Hyperlipidémie Insulinorésistance Néphropathie interstitielle (IDV) Coliques néphrétiques (IDV)	Coliques néphrétiques (IDV)
Traitements combinés		Syndromes de restauration immunitaire	Syndrome lipodystrophique Accidents cardiovasculaires

^a INTI : inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidique de la transcriptase inverse.

^b INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

^c IP : inhibiteurs de la protéase.

Figure 9 : Cinétique d'apparition des principales complications des traitements antirétroviraux (31)

E. Diagnostic

En France, une trentaine de maladies dont l'infection par le VIH, quel qu'en soit le stade, ont l'obligation d'être déclarées par les médecins et les laboratoires de biologie médicale publics et privés. Cette déclaration est anonymisée et s'effectue désormais en ligne auprès des Agences Régionales de Santé (ARS) (32).

Actuellement, nous disposons de 3 méthodes pour le diagnostic du VIH :

- les tests sérologiques effectués en laboratoire
- les tests rapides d'orientation diagnostic (TROD)
- les autotests de dépistage en vente en pharmacie

Les deux derniers tests doivent être confirmés en laboratoire en cas de positivité.

La fiabilité de ces différents tests est jugée équivalente, sauf en cas d'exposition récente.

Ici, nous étudierons plus spécifiquement le diagnostic biologique effectué en laboratoire.

Ce dernier s'effectue en 2 temps : d'abord le dépistage, puis la confirmation.

Le dépistage repose sur la mise en évidence des antigènes spécifiques par un test ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) combiné de 4^{ème} génération, détectant les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2, ainsi que l'antigène P24 du VIH-1.

L'arrêté du 28 mai 2010 fixe les règles du dépistage pour tous les laboratoires de biologie médicale public ou privé. Il doit se faire par une seule technique qui répond légalement à certains critères :

- Analyse isolée du sérum ou du plasma de chaque individu au moyen d'un réactif revêtu du marquage CE (Conformité Européenne)
- Technique ELISA à lecture objective de détection combinée des anticorps anti-VIH 1 et 2 et de l'antigène p24 du VIH 1 avec un seuil minimal de détection de l'antigène p24 du VIH 1 de deux unités internationales par millilitre.
- Un test positif fera l'objet d'une confirmation par Western blot ou immunoblot sur le même échantillon et permettra de différencier une infection à VIH-1 ou VIH-2.
- En cas de résultat du test de confirmation négatif ou douteux, le biologiste effectue une détection de l'antigène P24 sur le même échantillon.
- La présence des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 ou de l'antigène P24 du VIH-1 chez un individu n'est validée qu'après réalisation d'un diagnostic biologique issu d'un second prélèvement sanguin (33).

a. Marqueurs biologiques

La primo-infection est la période correspondante aux 12 premières semaines suivant la contamination.

La pénétration du virus est suivie d'une phase d'incubation de 2 à 3 semaines en moyenne, pendant laquelle le virus rejoint les ganglions lymphatiques où il produira ses copies. Il s'en suit la dissémination des copies virales qui entraîne une virémie.

Durant ce stade, les malades sont contagieux car leur charge virale est élevée.

La sérologie, quant à elle, reste négative. La pose d'un diagnostic doit se faire par la recherche de l'antigénémie p24 et d'ARN viral sérique à l'aide d'une PCR (Polymerase Chain Reaction) (34).

Le délai entre la contamination et la réponse immunitaire de l'organisme (c'est-à-dire le délai pendant lequel des anticorps anti-VIH plasmatiques se produisent) se nomme la fenêtre sérologique ou encore délai de séroconversion (passage de la séronégativité à la séropositivité). Ces anticorps spécifiques atteignent des taux décelables par un test ELISA à partir du 21^{ème} jour suivant la contamination en moyenne (35).

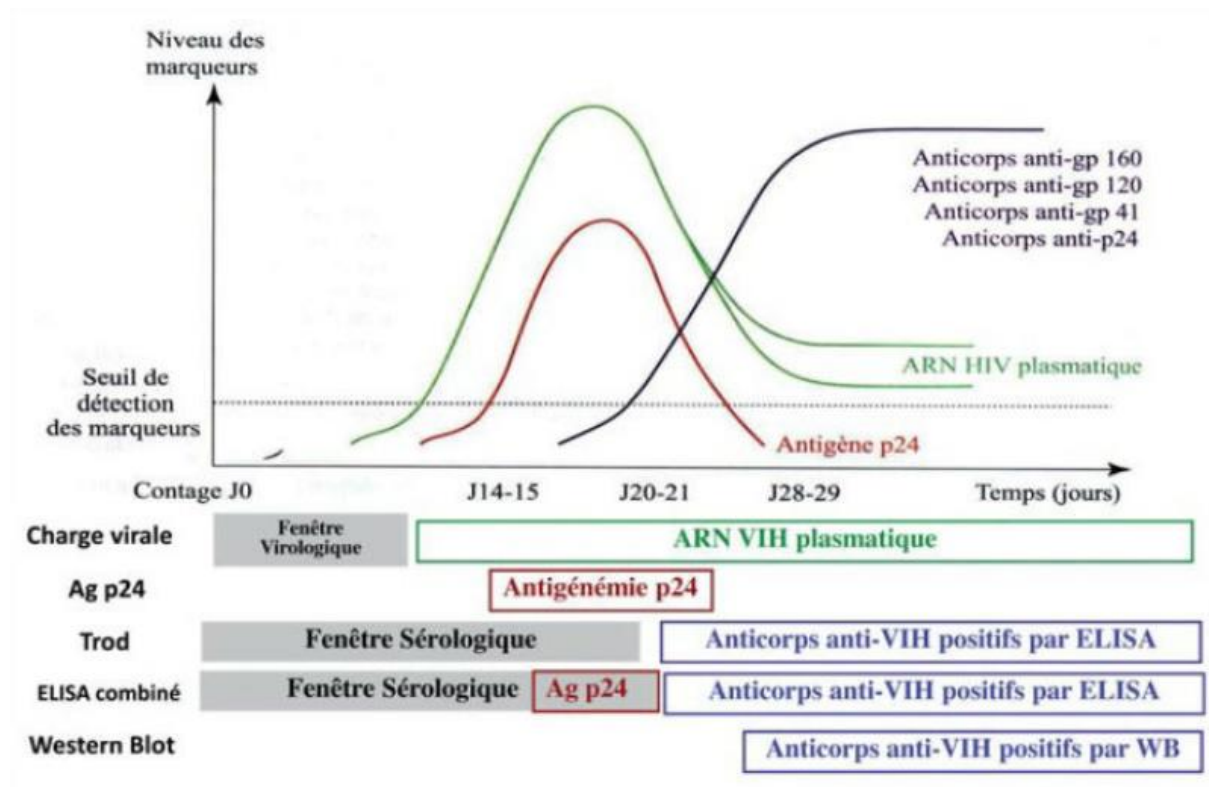


Figure 10 : Évolution des marqueurs biologiques de l'infection par le VIH (35)

Sur le plan clinique, les manifestations sont nombreuses et peu spécifiques. Elles auront donc peu d'impact sur le diagnostic. Le pourcentage de patients ayant des symptômes et/ou des signes cliniques est évalué à 50%, mais pour la plupart ces symptômes ne sont pas spécifiques du VIH, citons :

- Un syndrome viral aigu (fièvre, céphalées, malaise, tachycardie, arthralgies et myalgies, asthénie)
- Des signes cutané-muqueux (angine ou pharyngite, rash, ulcères oraux ou génitaux)
- Des troubles digestifs (nausées, diarrhée)
- Des troubles neurologiques (déficit moteur, méningite, troubles cognitifs)
- Anomalies biologiques (neutropénie, thrombopénie, cytolyse hépatique) (36)

b. Tests de dépistage

Centaur® :

Le test ELISA de 4^{ème} génération utilisé au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens est le test ADVIA Centaur® HIV (CHIV). Il s'agit d'une technique immuno-enzymatique de détection qui permet de révéler une réaction antigène-anticorps à l'aide d'une réaction colorée.

L'objectif est de détecter les anticorps présents dans l'échantillon du patient avec la plus grande sensibilité possible.

Il s'agit d'un test ELISA de type sandwich qui permet la détection combinée des anticorps anti-VIH-1 ou anti-VIH-2, ainsi que celle de l'antigène p24. Ce test est très intéressant lors d'un dépistage pendant les premiers jours de la primo-infection, lorsque seul l'antigène p24 peut être détecté par un dosage sérologique.

Pour ce faire, nous disposons :

- D'une phase solide contenant un complexe pré-formé de micro-particules enrobées de streptavidine, d'antigènes recombinants de VIH-1 et de VIH-2 biotynilés et d'antigène peptidique
- D'un réactif Auxiliaire Lite composé d'anticorps ? de VIH recombinants marqués à l'ester d'acridinium
- D'un réactif Lite de même composition
- D'un tampon de lavage contenant une solution saline de tampon phosphate additionné d'azide de sodium et de surfactants

La phase solide permet de capturer les anticorps anti-VIH-1 et/ou anti-VIH-2 présents dans l'échantillon du patient. Quant aux réactifs, ils sont nécessaires à la détection de ces anticorps anti-VIH liés à la phase solide.

Principe du dosage :

Le test se déroule en plusieurs étapes :

- Distribution de 100 μ L d'échantillon dans une cuvette et incubation pendant 6 minutes à 37°C
- Distribution de 100 μ L de phase solide et 50 μ L de réactif Auxiliaire Lite et incubation durant 18 minutes à 37°C
- La phase solide est ensuite séparée du mélange
- Aspiration du réactif non lié
- 1^{er} lavage de la cuvette à l'aide du tampon de lavage
- Distribution de de 50 μ L de réactif Lite puis incubation pendant 18 minutes à 37°C
- De nouveau, nous procédons à la séparation de la phase solide puis nous aspirons le réactif non lié
- 2^{ème} lavage de la cuvette à l'aide du tampon de lavage
- Distribution de 300 μ L de réactif acide et de réactif base afin de déclencher la réaction de chimiluminescence.

Toutes ces étapes sont entièrement automatisées.

Résultat du dosage :

Afin d'établir le résultat du dosage par le test ADVIA Centaur, il faut s'intéresser au nombre d'unités relatives de lumière (RLU) mesurées par le système qui sont en relation directe avec la quantité d'anticorps anti-VIH et d'antigène p24 du VIH présente dans l'échantillon du patient.

L'interprétation du résultat se fait en fonction d'une valeur seuil établie au préalable.

Les valeurs des résultats du test sont exprimées en index.

Ainsi, l'échantillon est considéré comme négatif par le fabricant pour toute valeur d'index inférieure à 1. Le laboratoire du CHU d'Amiens dans sa démarche qualité a défini une zone douteuse de 0.9 à 1.1.

Les échantillons avec une valeur calculée supérieure ou égale à 0,9 et strictement inférieure à 1,1 sont classés comme douteux. Ils sont alors analysés de nouveau par le dosage ADVIA Centaur.

Les échantillons avec une valeur supérieure ou égale à 1,1 sont initialement déclarés positifs pour l'antigène p24 et/ou pour les anticorps anti-VIH-1 et/ou anti-VIH-2.

Nous relevons quelques cas particuliers pouvant nécessiter un nouveau dosage à partir du tube primaire :

- Si discordance avec les antécédents
- Si l'échantillon est positif ou douteux et qu'il n'y a aucune antécédent
- S'il y a une alarme analytique sur un dosage (prélèvement insuffisant, erreur d'intégrité de l'échantillon, détection d'un caillot)
- S'il y a un ajout d'examen après avis d'un biologiste (37),(38).

Architect :

Le dosage Architect HIV Ag/Ac combo est également un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence. Il est utilisé dans les cas de dépistage chez

un sujet âgé de moins de 15 ans, ainsi qu'en seconde intention pour contrôler, dans certains cas particuliers, les résultats de l'automate ADVIA Centaur.

Le déroulement du dosage est semblable à celui du Centaur, à la différence des réactifs utilisés (39).

c. Test de confirmation

Les tests de confirmation sont plus onéreux et plus lourds à effectuer que les techniques de dépistage. Ils se doivent d'être, à l'inverse du test de dépistage, extrêmement spécifiques afin d'éliminer d'éventuels faux positifs.

Le plus couramment utilisé est le Western Blot. Il permet d'identifier les anticorps dirigés contre les différentes protéines structurales et non structurales du VIH.

Au sein du CHU d'Amiens, il est réalisé à l'aide du test INNO-LIA (Line Immuno Assay) VIH I/II. Il s'agit d'un test immunoenzymatique sur bandelette permettant la détection des anticorps anti-VIH-1 (en incluant le groupe O) et anti-VIH-2. Il est également utilisé dans la discrimination entre les infections dues au VIH-1 et celles dues au VIH-2.

Principe du test :

Il s'effectue sur le même échantillon de sérum ou de plasma humain.

Pour réaliser ce dosage, des protéines recombinantes et des peptides synthétiques VIH-1 et VIH-2, ainsi qu'un peptide synthétique VIH-1 du groupe O sont fixés sur des bandelettes de nylon sous forme de fines bandes.

Sur ces bandelettes, il existe 5 antigènes du VIH-1 :

- gp 120 et gp 41 qui sont spécifiques du VIH-1
- p31, p24 et p17 pouvant donner une réaction croisée avec les anticorps anti-VIH-2

Et 2 antigènes du VIH-2 :

- gp 36 et gp 105

De plus, 4 bandes de contrôle sont fixées sur chaque bandelette.

L'échantillon à analyser est ensuite incubé avec une bandelette préalablement sensibilisée avec l'ensemble des antigènes. C'est à ce moment que les anticorps potentiellement présents dans l'échantillon peuvent se lier aux différentes bandes d'antigènes fixées sur la bandelette.

A la suite de cette étape, nous ajoutons un conjugué d'anti-IgG humaines couplé à la phosphatase alcaline qui va se fixer au complexe antigène/anticorps. Cette fixation produit une réaction couleur marron suite à l'ajout du substrat nécessaire à cette réaction enzymatique.

L'intensité de la réaction colorée est corrélée à la quantité d'anticorps anti-VIH liés aux bandes d'antigènes.

En l'absence d'anticorps dans l'échantillon, nous observons un léger bruit de fond.

Résultat du test :

La lecture des résultats se fait par comparaison de l'intensité des bandes colorées avec celle des bandes de contrôles présentes sur la figure 11.

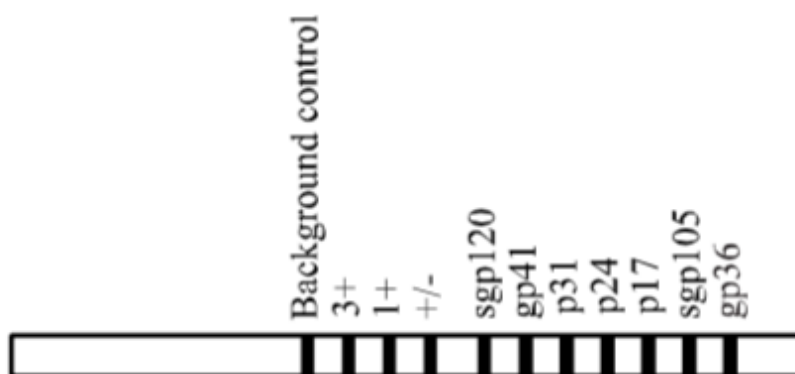


Figure 11 : Score des bandes de test INNO-LIA I/II (40).

Des recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) précisent que la présence d'au minimum 2 anticorps anti-

enveloppes, c'est-à-dire les anticorps anti-gp160, gp 120, gp41 associés à au moins un anticorps anti-protéine interne du virus soit anti-p24, p55, p17, p34, est nécessaire à la validation d'un sérum comme étant certainement positif (40).

d. Autres tests de diagnostic

Antigénémie p24 :

L'antigène est une protéine majeure de la capside du VIH. Sa détection est intéressante en cas de primo-infection, lors de la phase sérologique muette.

Au CHU d'Amiens, ce diagnostic est effectué par le test mini VIDAS Biomérieux qui utilise une technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

La culture virale :

Cette technique étant très couteuse et complexe, elle est réservée à certains laboratoires spécialisés. Elle est effectuée par co-culture *in vitro* des cellules mononuclées du malade avec des cellules mononuclées d'un donneur sain.

La quantification virale :

C'est une technique possédant de grandes qualités de spécificité et de sensibilité. Elle peut être utilisée à des fins quantitatives pour estimer le niveau de réplication virale dans l'organisme et ainsi établir un pronostic.

Elle fait appel à une technique de biologie moléculaire d'amplification génique, la PCR.

La quantification virale est utilisée dans le suivi thérapeutique des patients afin d'évaluer leur charge virale (41).

L'algorithme décisionnel du diagnostic de l'infection par le VIH peut être résumé par la figure 12

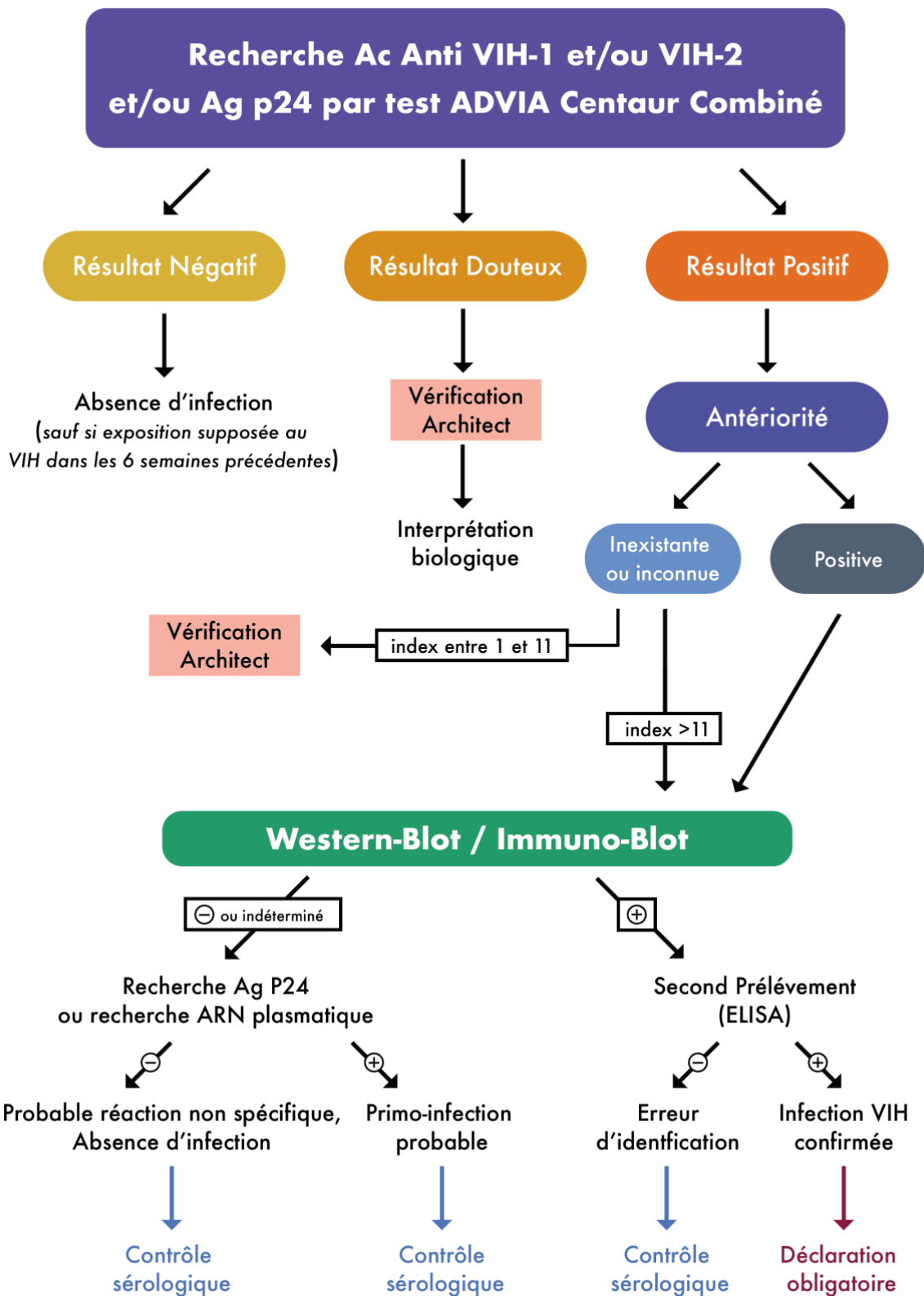


Figure 12 : Algorithme du dépistage du VIH

2. Objectifs

Le projet de notre étude était d'analyser les performances du diagnostic du VIH, et plus particulièrement du dosage ADVIA Centaur®, au sein du CHU d'Amiens depuis le début de son utilisation en Juillet 2012.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, le diagnostic se déroule en 2 étapes : le test de dépistage suivi d'un test de confirmation.

Nous souhaitons donc évaluer les principales caractéristiques d'indice de performance du dosage ADVIA Centaur®.

Cela se traduit par l'analyse de sa sensibilité (Se), sa spécificité (Sp) ainsi que de ses valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN).

Pour rappel, la sensibilité qui est ici le critère principal du dosage correspond à la proportion de résultats positifs parmi les malades, c'est-à-dire la probabilité qu'un test soit positif si le sujet est atteint de la maladie. Ainsi, plus un test est sensible et plus le nombre de faux positif et donc d'erreur de diagnostic sont faibles.

Par ailleurs, la spécificité est à l'opposé la proportion de résultats négatifs parmi les sujets sains. La spécificité est importante pour un test de confirmation puisqu'il doit permettre d'affirmer la maladie et donc d'éviter les faux négatifs.

Les 2 derniers paramètres permettant de caractériser un test de diagnostic sont les valeurs prédictives positives et négatives. La VPP est ici la probabilité qu'un individu soit vraiment infecté si son test est positif. Plus la valeur est haute et moins nous aurons de faux positifs.

La VPN correspond ici à la probabilité que la personne soit séronégative en ayant un résultat négatif (42).

Un test de dépistage se doit de posséder une sensibilité remarquable pour détecter le plus grand nombre de sujets infectés par le VIH.

A travers notre étude, l'objectif était d'analyser la performance de ce test de dépistage et par conséquent, d'évaluer son optimisation.

3. Matériel et méthodes

A. Sélection des données

Le point de départ de notre étude consiste en la sélection des échantillons participants à l'analyse. Pour ce faire, nous avons récolté les résultats de chaque échantillon testé par le dosage ADVIA Centaur® au sein du Centre de Biologie Humaine (CBH) du CHU d'Amiens sur la période comprise entre juillet 2012 et décembre 2015, soit un total de 30 416 résultats. Toutes ces analyses ont été faites sur sérum après centrifugation.

Ces échantillons ont ensuite été classés en 3 catégories :

- Échantillon non réactif et considéré négatif (index CHIV < 0,9)
- Échantillon douteux ($0,9 < \text{index CHIV} < 1,1$)
- Échantillon réactif et considéré positif (index CHIV > 1,1)

Les échantillons douteux sont ensuite de nouveau centrifugés à 4 000 tours pendant 15 minutes avant d'être de nouveau analysés en double. En cas de résultat douteux ou positif sur un des 2 résultats, un test de confirmation est effectué.

Il peut s'agir d'un :

- Dosage de l'antigène p24 par le test VIDAS HIV P24 II, BioMérieux (Marcy l'Etoile, France)
- Immuno-blot INNO-LIA HIV I/II Score, Fujirebio (Ghent, Belgium)

En fonction des différents tests, nous avons analysé les résultats des tests de dépistage et de confirmation pour parvenir à la classification finale des vrais positifs (VP), faux positifs (FP) et vrais négatifs (VN).

Les VP correspondent aux résultats positifs chez les sujets séropositifs, les VN étant l'exact opposé.

Quant aux faux positifs ce sont les échantillons positifs alors que la personne n'est pas infectée par le virus (42).

B. Analyses des données

Afin d'établir les fréquences cumulées des différents effectifs (réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel) et la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic - réalisée avec le logiciel GraphPad Prism software), nous avons converti les valeurs '<0,05' par '0' et '>12' par '12'.

3. Résultats

A. Caractéristiques de l'étude

Durant notre étude, nous avons analysé 30 416 échantillons ayant été testés par le dosage ADVIA Centaur®. Parmi eux, nous en avons retiré 30 de l'étude par manque de données sur leurs résultats au dosage Western Blot ou PCR.

Sur la totalité des 30 386 patients analysés entre juillet 2012 et décembre 2015, nous notons 30 171 échantillons non réactifs et considérés comme vrais négatifs, 17 échantillons douteux, et 189 échantillons réactifs au dosage ADVIA Centaur®.

Concernant les 206 analyses douteuses et positives, nous relevons 87 échantillons (soit 42%) considérés comme faux positifs puisque le test de confirmation par Western Blot ou antigénémie p24 les a déclarés négatifs. Les 119 échantillons restants sont déclarés vrais positifs, soit 58%.

En comparant le nombre de faux positifs de l'étude (87) à la totalité des échantillons (30 416), nous notons un pourcentage de 0,29%. Cela est assez faible au vu du nombre d'échantillons étudiés.

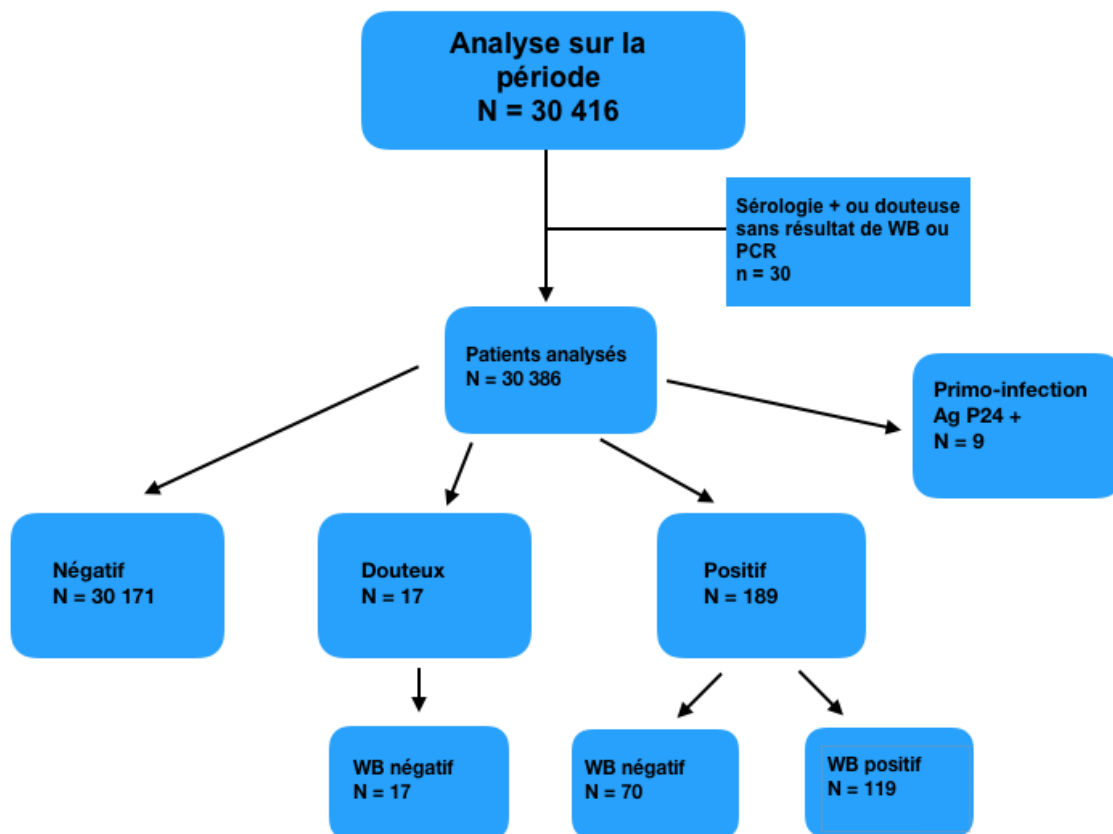


Figure 13 : Résultats des 30 416 analyses réalisées au CHU d'Amiens entre juillet 2012 et décembre 2015

Au niveau des caractéristiques des patients, nous notons un âge moyen autour de 50 ans et une proportion de 46% de femmes sur la totalité des patients analysés. Parmi les 189 Centaur® positifs, 28 échantillons ont également été testés par le dosage Architect®. Sur les 6 échantillons positifs au dosage Architect®, 100% avaient eu un résultat positif précédemment. Nous relevons également 100% de Western-Blot positif sur les 6 échantillons réactif au dosage Architect®. Quant aux échantillons non-réactifs au dosage Architect® ils ont tous eu un résultat de WB négatif.

		Négatif <0,90	Douteux 0,90-1,10	Positif >1,10
Total		30 171	17	189
Sexe (H/F)		13 999/16 172	8/9	90/99
Age	<i>Moyenne</i>	47 ans	54 ans	49 ans
	<i>Écart type</i>	20 ans	24 ans	17 ans
WB	<i>Positif</i>	/	0	119
	<i>Négatif</i>	/	17	70
	<i>Douteux</i>	/	0	0
Architect	<i>Positif</i>	/	0	6
	<i>Négatif</i>	/	7	22

Tableau 4 : Caractéristiques des patients analysés

B. Analyse des fréquences cumulées

La figure 14 représente les fréquences cumulées par rapport aux index du Centaur® pour les vrais négatifs, les faux positifs ou douteux et les vrais positifs.

Nous pouvons ainsi observer une différence de répartition entre les 3 populations. La majorité des VP est caractérisée à un index élevé du Centaur, à l'inverse des VN qui le sont par un index faible. Ce résultat était celui attendu.

Les échantillons entre 0,9 et 1 représentent seulement 10,34% des FP. La valeur des fréquences cumulées des FP pour l'intervalle 1 – 1,1 est assez proche (9,20%). On obtient donc un pourcentage de 19,54% pour ceux compris dans la zone douteuse (0,9 – 1,1).

Afin de déterminer un nouvel index de référence, nous décidons de prendre le dernier vrai négatif de l'étude, soit l'index Centaur® 2,12. Ainsi, nous avons une fréquence cumulée de 71,26% pour les FP inférieurs au seuil de 2,12. Le second

élément intéressant pour ce nouveau seuil s'explique par l'absence de vrais positifs en dessous de 2,12. Cet élément est indispensable à un diagnostic de dépistage.

L'analyse de ces différentes populations révèle des index moyens à :

- 2,3 [0,93 - 12] pour les faux positifs
- 11,4 [2,15 - 12] pour les vrais positifs,
- 0 [0 - 0,88] pour les vrais négatifs

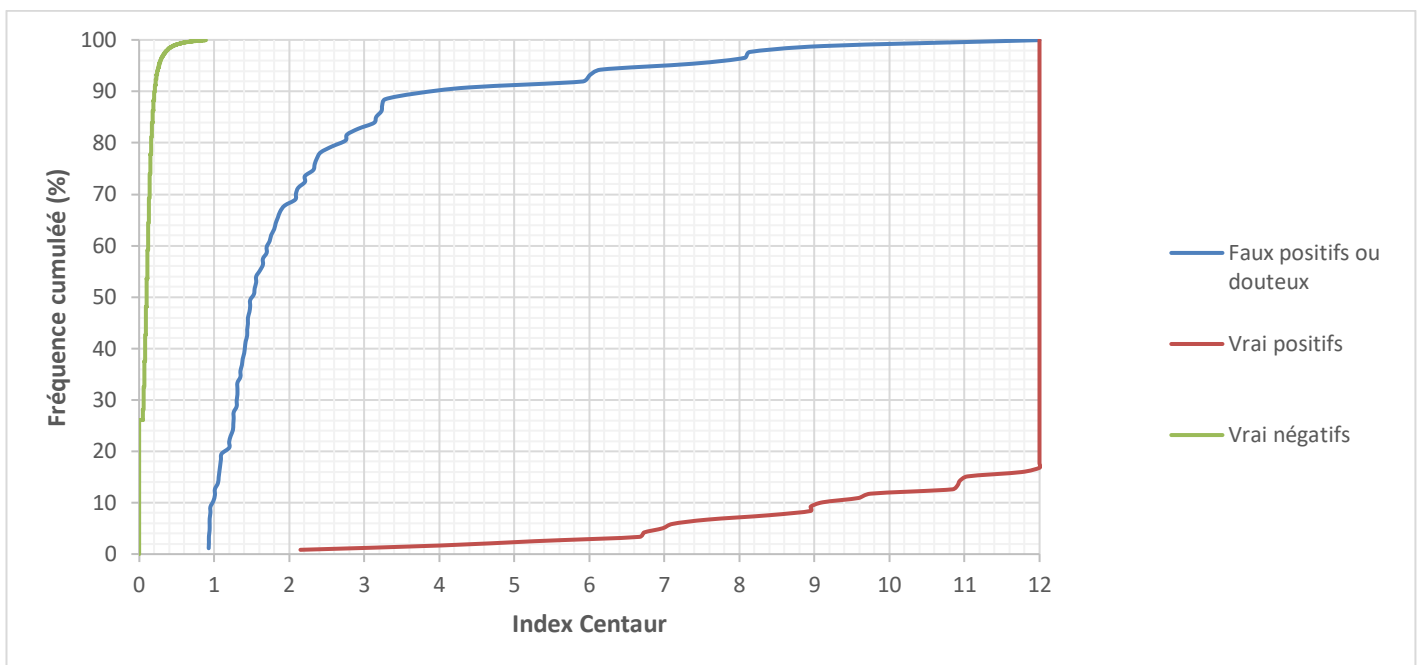


Figure 14 : Fréquences cumulées de l'ensemble des faux positifs ou douteux, des vrais positifs et des vrais négatifs

C. Analyses de la sensibilité et de la spécificité

Afin d'étudier les performances du dosage ADVIA Centaur®, nous avons réalisé une courbe ROC à partir des résultats des échantillons positifs et douteux.

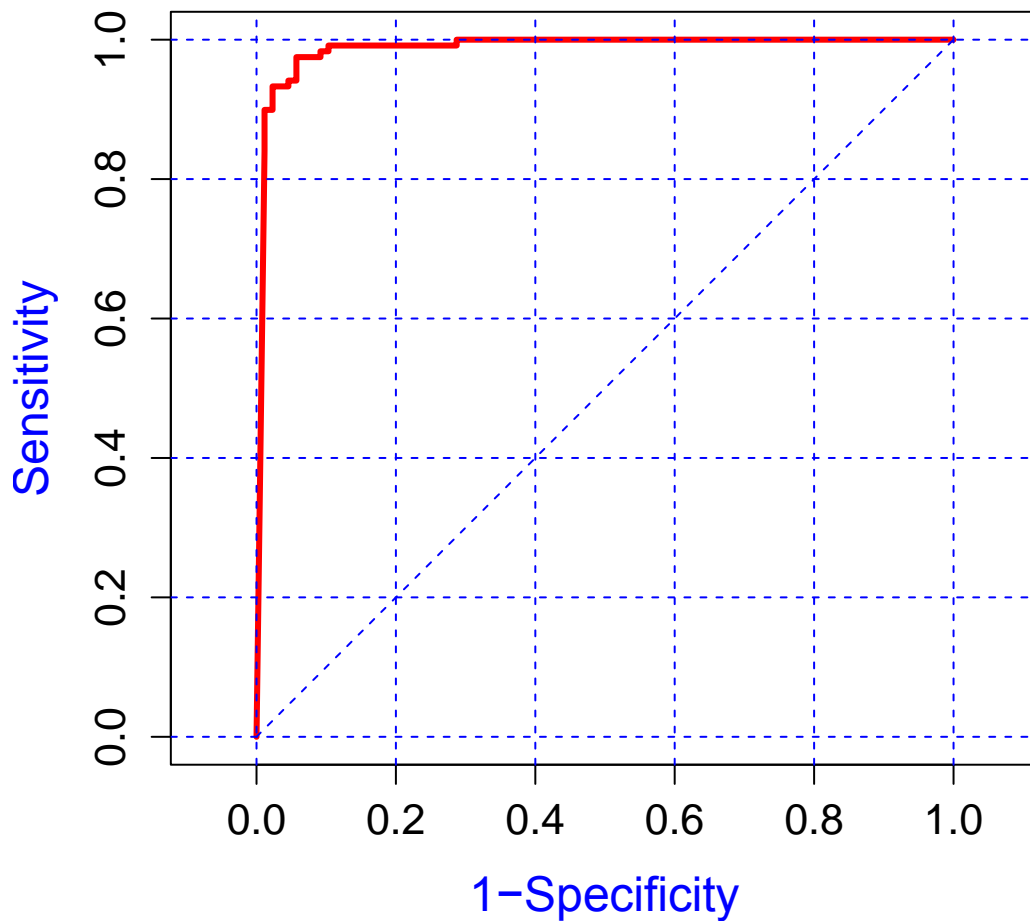


Figure 15: Courbe ROC des index positifs et douteux pour le dosage ADVIA Centaur®

L'aire sous la courbe de notre courbe ROC est de 0,9873.

Nous avons ensuite effectué différents calculs destinés à évaluer les performances du dosage ADVIA Centaur®

Ces calculs sont les suivants :

- Pour un index seuil à 0,9 :

	WB +	WB -
<i>> 0,9</i>	119	87
<i>≤ 0,9</i>	0	30 170
<i>TOTAL</i>	119	30 257

La sensibilité est de 100% et la spécificité de 99,71%.

Les valeurs prédictives positives et négatives sont respectivement de 57,77% et de 100%.

Cet index correspond au CHU d'Amiens à la valeur utilisée pour classer les échantillons supérieurs à 0,9 comme douteux.

- Pour un index seuil à 1,1 :

	WB +	WB -
<i>> 1,1</i>	119	70
<i>≤ 1,1</i>	0	30 187
<i>TOTAL</i>	119	30 257

Nous obtenons également une sensibilité de 100% et une sensibilité de 99,77%.

La VPP est de 62,96% et la VPN de 100%. Les résultats sont assez proches de ceux obtenus avec un index seuil à 0,9. Ce seuil de 1,1 est actuellement utilisé pour différencier un résultat positif d'un résultat douteux.

- Il est maintenant intéressant d'analyser ces mêmes calculs pour un index plus élevé évoqué précédemment (2,12) :

	WB +	WB -
<i>> 2,12</i>	119	25
<i>≤ 2,12</i>	0	30 232
<i>TOTAL</i>	119	30 257

Ici, nous avons toujours une sensibilité de 100% alors que nous sommes au-dessus du seuil utilisé pour détecter un échantillon positif (1,1). La spécificité est de 99,92%. Comparativement aux 2 autres seuils étudiés, nous avons une meilleure VPP (82,64%) et toujours une VPN de 100%.

5. Discussion

A. Résumé des résultats

Afin d'étudier la performance du test ADVIA Centaur®, nous avons analysé 30 416 échantillons sur la période comprise entre juillet 2012 et décembre 2015.

Parmi ces échantillons, nous nous sommes concentrés sur les index 0,9 ; 1,1 et 2,12.

La société Siemens HealthCare Diagnostics Inc. qui commercialise le dosage ADVIA Centaur® indique dans sa notice d'utilisation que la valeur limite 1,0 est utilisée pour déterminer si l'échantillon est réactif ou non réactif vis-à-vis des anticorps anti-VIH-1 et/ou anti-VIH-2.

Au sein du CHU d'Amiens, les valeurs limites sont différentes. Il a été déterminé une zone grise dans le cadre de l'accréditation de la technique suivant la norme ISO15189.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'index seuil utilisé pour déterminer un résultat douteux (0,9) révèle une sensibilité à 100% et une spécificité à 99,71%. Ces résultats sont bons mais le problème rencontré se trouve au niveau de la valeur prédictive positive qui n'est que de 57,77%. Ces chiffres ne sont pas présentés dans la notice fournisseur.

Les résultats des calculs avec l'index 1,1 sont relativement proches. La sensibilité est toujours de 100% mais la VPP reste faible (62,96%).

La zone douteuse permet ainsi d'éviter une erreur de diagnostic et donc de ne pas repérer un vrai positif. Toutefois, nous pouvons noter que 19,54% des faux positifs se trouvent être des échantillons douteux.

Quant au nouvel index établi au cours de notre étude (2,12), nous observons une nette amélioration de la performance du dosage. En effet, le critère principal, la sensibilité, est toujours respectée puisqu'elle est de 100%. De plus, la valeur prédictive positive est améliorée (82,64%), tout en conservant une valeur prédictive négative à 100% et une spécificité élevée (99,92%).

En considérant cet index comme celui déterminant un échantillon positif, le nombre de faux positifs serait en chute. Il permettrait alors de diminuer le nombre de dosages supplémentaires, et par conséquent le coût de ces dosages tout en bénéficiant d'un gain de temps.

L'application de cet index rendrait le dosage ADVIA Centaur® plus performant, et de ce fait améliorerait la rapidité du diagnostic de l'infection par le VIH ainsi que la prise en charge thérapeutique du malade.

Cette hypothèse est toutefois à mettre en relation avec la possibilité d'étudier cet index (2,12) sur une cohorte plus importante et ainsi s'assurer de son efficacité.

B. Limites de l'étude

Au vu des résultats de notre étude, nous pouvons affirmer que le schéma du diagnostic du VIH mis en place au sein du CHU d'Amiens répond à ses objectifs. Le dosage par le test ADVIA Centaur® permet donc de dépister correctement les infections par le VIH. En effet, aucun faux négatif n'est apparu au cours de l'étude. Cependant, nous n'avons pas effectué de Western-Blot sur les échantillons avec un index inférieur à 0.9.

L'intervalle 0,9 – 1,1 permet ainsi d'éviter l'apparition de faux négatif mais en contrepartie, ces échantillons douteux rajoutent des tests de confirmation supplémentaires (Western-Blot, Antigénémie p24, PCR). D'autant plus que sur l'ensemble des 17 échantillons douteux, la totalité a ensuite eu un résultat par Western-Blot négatif. Nous pouvons donc nous interroger sur la pertinence de cette zone douteuse.

Une autre interrogation se porte sur la nécessité de la réalisation d'un nouveau test en double, après centrifugation, de tous les échantillons déclarés initialement positifs. Ce protocole est détaillé dans la notice émise par la société Siemens HealthCare Diagnostics Inc. En effet, la majorité de ces échantillons seront de nouveau positifs et nécessiteront alors un test de confirmation. La procédure de diagnostic est ainsi allongée.

Il ne faut également pas oublier certaines limites du test ADVIA Centaur® pouvant amener à une erreur de diagnostic. La période pendant laquelle le dépistage est effectué peut être déterminante et induire un faux négatif.

Ces résultats sont évidemment à mettre en corrélation avec la durée de l'étude. Il serait intéressant de la poursuivre et ainsi d'observer les éventuels changements suite à l'inclusion de nouveaux échantillons. Tout comme l'incrémentation de données extérieures au Centre de Biologie Humaine du CHU d'Amiens qui pourrait amener une fiabilité supplémentaire.

En effet, la validation d'une étude comparable dans un autre centre utilisant également le dosage ADVIA Centaur® serait bénéfique.

D'autre part, une étude identique pourrait être réalisée sur les échantillons dosés par le test Architect® malgré le fait que le nombre de données serait nettement inférieur à notre étude.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'arrêté du 28 mai 2010 fixe les conditions de réalisation du diagnostic de l'infection par le VIH en France. Les biologistes étant dans l'obligation légale de se référer aux recommandations du fabricant des tests de diagnostic, l'optimisation d'un index seuil de détection des échantillons positifs ne pourrait pas être mis en place (33).

Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons ainsi analysé les résultats de 30 416 échantillons dosés au Centre de Biologie Humaine du CHU d'Amiens sur la période comprise entre juillet 2012 et décembre 2015. L'objectif principal était d'évaluer les performances du dosage ADVIA Centaur®, automate utilisé dans le dépistage de l'infection par le VIH.

Actuellement, les valeurs seuils de décision ($> 1,1$) permettent de dépister toutes les infections par le VIH au cours de la période étudiée. Nous pourrions cependant envisager de changer ce seuil dans le but d'améliorer l'efficacité du diagnostic ou au moins s'y référer lors de l'interprétation des résultats.

Un nouveau seuil améliorant les caractéristiques de performance du dosage aurait des conséquences directes sur la rapidité du diagnostic, point essentiel dans la prise en charge thérapeutique de la maladie. Il aurait, d'autre part, un impact sur les coûts engagés par l'hôpital dans le diagnostic.

En France, le nombre de sérologies VIH est en constante augmentation depuis 2010 (+12%) et a atteint 5,6 millions en 2017. En revanche, cette élévation des sérologies n'est pas accompagnée d'une augmentation du nombre de sérologies positives confirmées.

L'amélioration de la qualité du diagnostic est donc un enjeu essentiel de la lutte contre l'infection par le VIH.

Bibliographie

1. UNAIDS_FactSheet_fr.pdf [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf
2. Les grandes avancées - VIH et sida tremblent mais résistent / Histoire de l'Inserm [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: <https://histoire.inserm.fr/de-l-inh-a-l-inserm/50-ans-de-l-inserm/les-grandes-avancees/vih-et-sida-tremblent-mais-resistent>
3. Un historique du VIH et du sida [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/journee-mondiale-du-sida/historique>
4. Sida et VIH [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sida-et-vih>
5. Principaux repères sur le VIH/sida [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
6. UNAIDS_FactSheet_fr.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf
7. Le VIH/sida en France en 2018 [Internet]. Vih.org. 2018 [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: <http://vih.org/dossier/vihsida-en-france-en-2018>
8. Stabilité des chiffres du VIH en France [Internet]. Vih.org. 2019 [cité 24 avr 2019]. Disponible sur: <http://vih.org/20190328/stabilite-chiffres-du-vih-en-france/141743>
9. BSP_Nat_Surveillance_VIH2017_280319.PDF.
10. Le VIH en France en 2017 [Internet]. Vih.org. 2017 [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: <http://vih.org/20171129/vih-en-france-en-2017/139817>
11. DonneesEpidemiologiquesVIHParCorevih_Janvier2018.pdf.
12. bsp_IST_VIH_hauts_de_france_decembre_2018.pdf.
13. Blanc et al. - 2016 - Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_diversite.pdf
14. Nouvellon_Marchais_Angers_papier.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: http://untori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Angers_Nouvellon_Marchais_Sida/res/Nouvellon_Marchais_Angers_papier.pdf
15. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 15 mars 2019].

Disponible sur:
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/antiretroviraux.html>

16. VIH/sida | virus | cycle viral | réplication | VIH | sous-type | multiplication | Crips Ile-de-France [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossier-thematique/vih-sida-bases-france/structure-VIH-cycle-replication.htm>

17. guide_module2.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: http://www.pathexo.fr/docfiles/guide_module2.pdf

18. Le test de tropisme [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/feuillet-info/depistage/test-tropisme>

19. Carnec et al. - 2019 - Mécanismes moléculaires de l'entrée du VIH dans le.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: https://www.jle.com/download/vir-275560-mecanismes_moleculaires_de_lentree_du_vih_dans_les_cellules_cibles-paul.boillod-XIvPaH8AAQEAAEs9DAgAAAEM-u.pdf

20. Full Text PDF [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2015/ob/c5ob00589b>

21. guide_module1.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: http://www.pathexo.fr/docfiles/guide_module1.pdf

22. Le risque de transmission du VIH selon l'acte | CATIE - La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/vih-canada/4/4-1/4-1-2>

23. VIDAL - VIH (infection par le) - Prise en charge [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1783/vih_infection_par_le/prise_en_charge/#com1-c02

24. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018;27.

25. Costagliola D. Les cohortes de patients VIH. :63.

26. Commissioner O of the. HIV/AIDS History of Approvals - HIV/AIDS Historical Time Line 1981-1990 [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/forpatients/illness/hivaids/history/ucm151074.htm>

27. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (partie 1) [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: http://www.pistes.fr/transcriptases/71_1005.htm

28. Drouadaine A. Le Moniteur des Pharmacies - Cahier 2 N°3155. 2016.

29. Gervais R, Willoquet G. Guide Pharmaco Clinique 5ème édition. Le Moniteur des

pharmacies. 2017.

30. Gozalo C, Solas C. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. In: Pharmacologie des Anti-Infectieux [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 4 avr 2019]. p. 139-42. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294753008000173>

31. Leclercq P, Roudiere L, Viard J. Complications graves des traitements antirétroviraux. Réanimation. mai 2004;13(3):238-48.

32. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ». 2018;57.

33. 28052010.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.cpias.fr/nosobase/Reglementation/2010/Arrete/28052010.pdf>

34. 2.2 Que fait le VIH dans votre corps? [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/guides-pratiques/traitement-antiretroviral/2-faut-savoir/2-2>

35. Séroconversion et marqueurs viraux | VIH | Fenêtre sérologique | Crips Ile-de-France [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossier-thematique/dossier-depistage-VIH/VIH-seroconversion-marqueurs-viraux.htm>

36. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2016;16.

37. HIV_1_O_2_Enhanced_-_ADVIA_Centaur_and_XP_-_Rev_F_DXEBR_333052238763-18102-22387-201004142200346496.pdf.

38. CHU-FAN0198 VIH Centaur.pdf.

39. CHU-FAN0187 VIH Architect.pdf.

40. b30590v3_fri88476_fr.pdf.

41. argumentaire_depistage_de_linfection_par_le_vih_en_france_-_modalites_de_realisation_des_tests_de_depistage_2009-08-10_16-06-17_175.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/argumentaire_depistage_de_linfection_par_le_vih_en_france_-_modalites_de_realisation_des_tests_de_depistage_2009-08-10_16-06-17_175.pdf

42. Les performances d'un test de dépistage - ADECA 68 [Internet]. [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: http://www.adeca-alsace.fr/prevention_et_depistage/performances_dun_test_de_depistage.166.html

BOILLOD Paul

HIV diagnosis: analytical performance of the ADVIA Centaur® HIV Ag/Ab Combo assay

Thesis for the state qualification as a Doctor in Pharmacy
Picardie Jules Verne University
2018-2019

Keywords : HIV, ADVIA Centaur, Diagnosis, sample, performance

SUMMARY

Objective: The project of our study is to determine the performance characteristics of the fourth generation immunoassays (such as the ADVIA Centaur® HIV Ag/Ab Combo (CHIV) assay) used for the diagnosis of HIV infection at Amiens University Hospital Center, and thus improve its efficiency.

Material and methods: We retrospectively analyzed all the Centaur® CHIV assayed samples between July 2012 and December 2015. These results were then classified into 3 categories : non-reactive sample (CHIV index $< 0,9$), indeterminate sample ($0,9 < \text{CHIV} < 1,1$) and reactive (CHIV index $> 1,1$).

Results: A total of 30 416 HIV serological samples results were analyzed. The result was 206 samples reactive or indeterminate. After p24 antigen and/or immunoblotting, there were 87 (42%) false positives and 119 (58%) confirmed as true positives. We then determined a new cut-off for Centaur® CHIV index interpretation (CHIV index $> 2,12$). This is the index corresponding to the last true negative of our study. The application of this cut-off of 2,12 led to the reclassification of 25 of the 87 false positives as true negatives.

Conclusion: The efficiency of the Centaur® CHIV assay can be increased by adjusting its cut-off for positivity. This adjustment would save time by reducing the number of unnecessary confirmatory tests and therefore a reduction of costs.

President : Gilles DUVERLIE, Professor – Hospital practitioner

Supervisor : Etienne BROCHOT, Lecturer – Hospital practitioner

Member : Emmanuel CUISSET, Doctor in Pharmacy

BOILLOD Paul

Le diagnostic du VIH : performance analytique de l'automate ADVIA Centaur®

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Université Picardie Jules Verne

Année 2018-2019

Mots clefs : VIH, ADVIA Centaur, Diagnostic, Échantillons, Performance

RESUME

Objectif : Le projet de notre étude est de déterminer les caractéristiques de performance du dosage ADVIA Centaur® ELISA de 4^{ème} génération pour le VIH utilisé au CHU d'Amiens, et ainsi d'en améliorer son efficience.

Matériel et méthodes : Nous avons rétrospectivement analysé tous les échantillons dosés sur l'automate ADVIA Centaur® entre juillet 2012 et décembre 2015. Ces résultats ont ensuite été classés en 3 catégories : échantillon non réactif (index CHIV < 0,9), douteux (0,9 < CHIV < 1,1) et réactif (index CHIV > 1,1).

Résultats : Un total de 30 416 échantillons a ainsi été analysé. Nous dénombrons 206 résultats positifs ou douteux dont 87 considérés comme faux positifs (42%) à la suite du test de confirmation par immunoblot ou antigénémie p24. Les 119 échantillons restants (58%) sont déclarés vrais positifs. Nous avons ensuite déterminé un nouvel index seuil de détection (index CHIV > 2,12). Il s'agit de l'index correspondant au dernier vrai négatif de notre étude. Cet index seuil permet d'abaisser le nombre de faux positifs à 25 échantillons sur les 87 initiaux.

Conclusion : L'index seuil de décision pourrait être de nouveau évalué afin d'élever les performances du test ADVIA Centaur®, ce qui générerait un gain de temps en diminuant le nombre de tests additionnels non nécessaires et par conséquent une réduction des coûts.

Président : Gilles DUVERLIE, Professeur – Praticien hospitalier

Directeur de thèse : Etienne BROCHOT, Maître de conférence – Praticien hospitalier

Membres : Emmanuel CUISSET, Docteur en Pharmacie