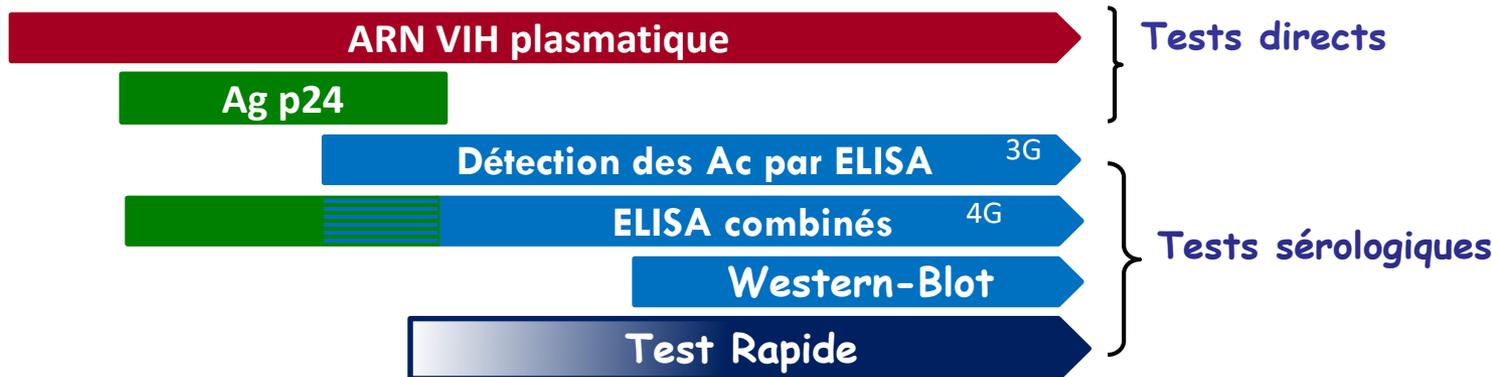
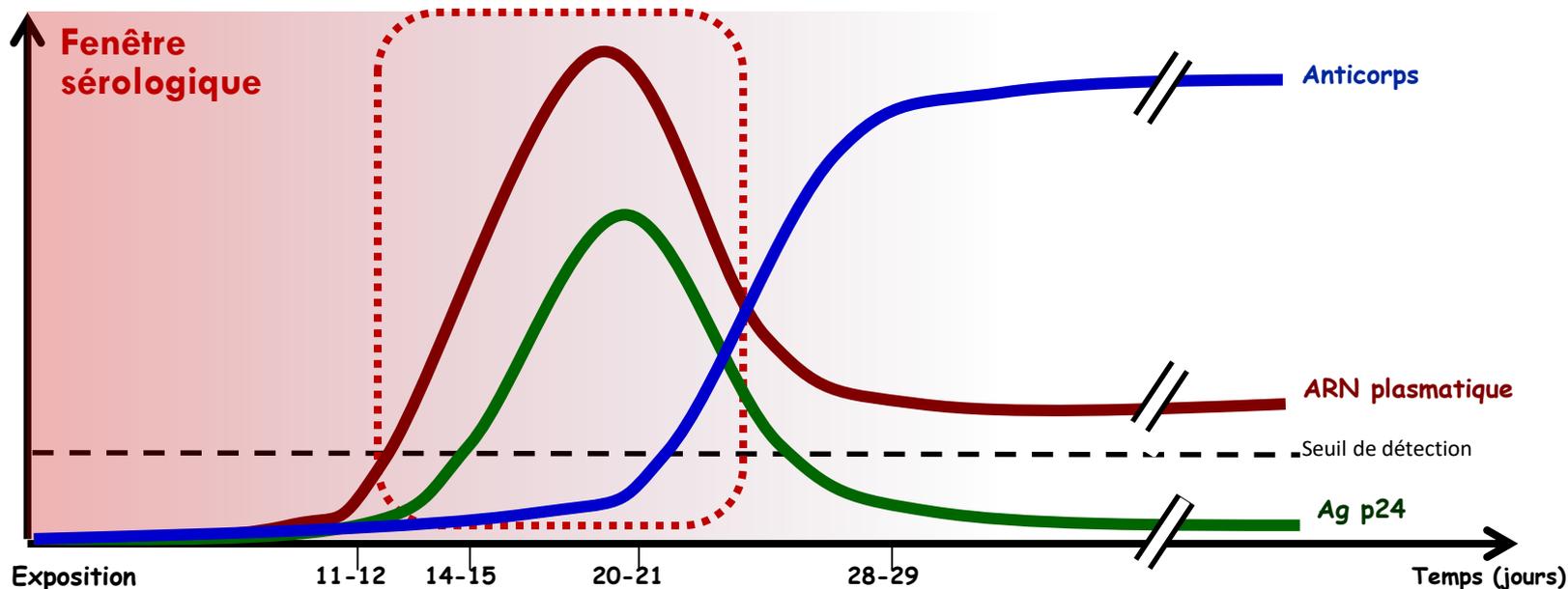


Dépistage du VIH : Outils et Stratégies

Constance Delaugerre
Virologie
Hôpital Saint Louis
INSERM U941
Université Paris Diderot

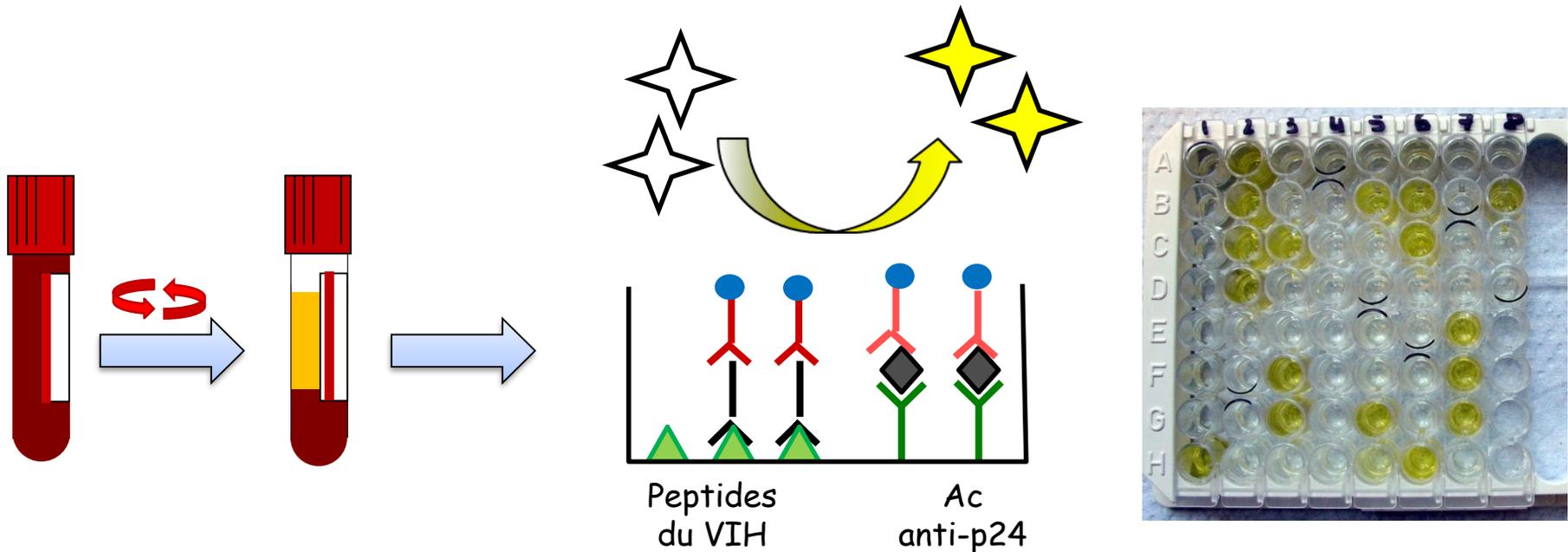
Diagnostic de l'infection par le VIH : les marqueurs



Diagnostic de l'infection par le VIH :

la sérologie ELISA 4G

- **E.L.I.S.A.** (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay), combiné de 4^e génération : détecte anticorps anti VIH-1 (groupes M, O), anti VIH-2 et l'Ag p24 (seuil < 2 UI/mL)

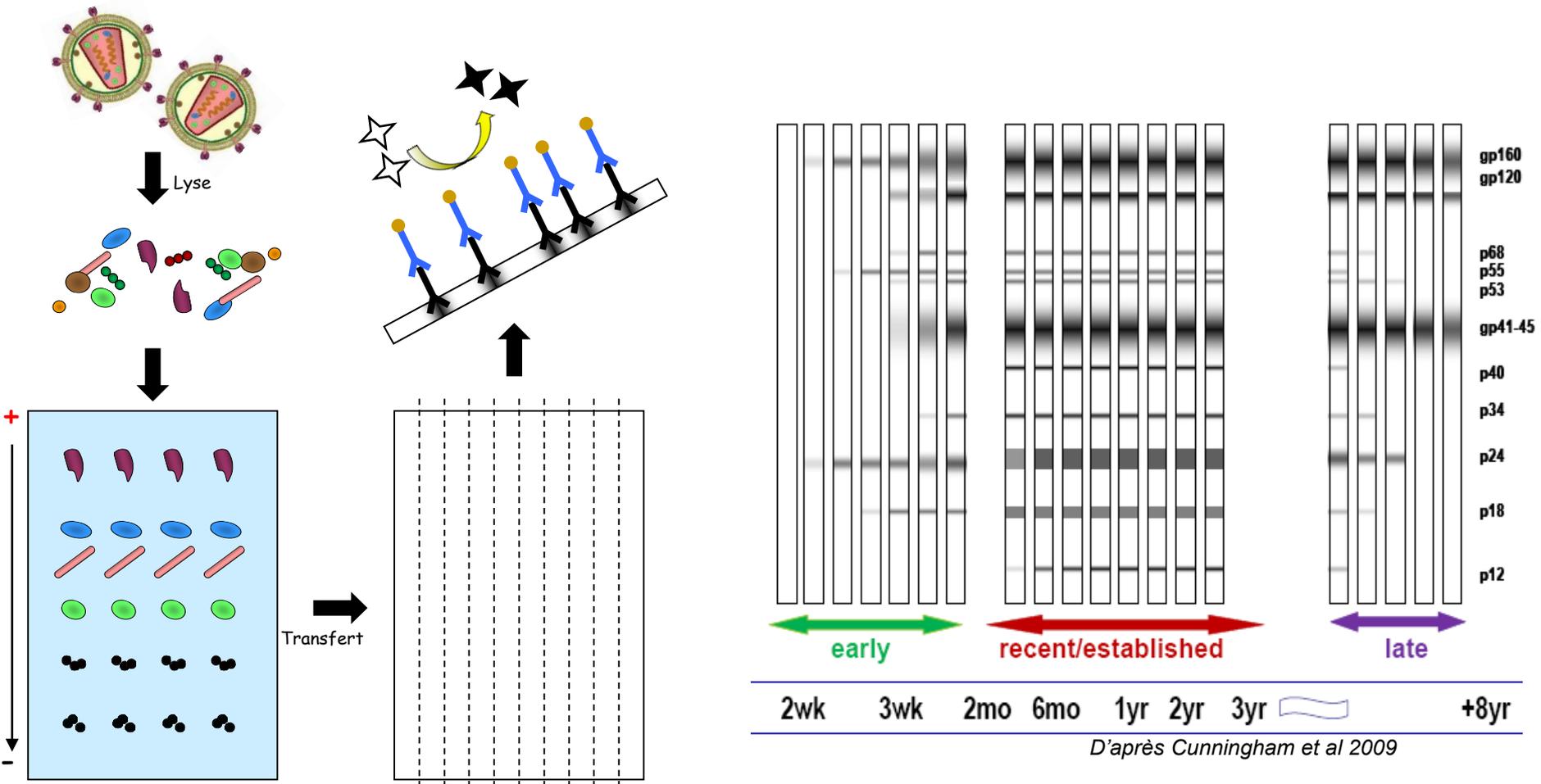


- Très sensible, automatisé, rapide (0,5 - 2h), économique
- Réponse POS/NEG : pour AG+AC, certains tests AG et AC

Diagnostic de l'infection par le VIH :

Confirmation par Western-blot

- **Séropositivité certaine** : 2 anticorps « env » + 1 anticorps « gag » ou « pol »
- **Très spécifique**, informe sur l'évolution de l'infection



Quantification/détection de l'ARN VIH-1 plasmatique

- Plasma (1ml) ou « pool » de 10-15 plasma (reco CDC – Thai)
- Extraction des acides nucléiques et amplification spécifique d'une région 'conservée' du génome VIH-1
- Très spécifique
- Marqueur le plus précoce
- Seuil : 20 c/ml plus élevé si « pool » (400-2400c/ml)
- Limites majeures :
 - **variabilité des virus** (sous quantification ou pas de détection), pas de trousse pour VIH-2, VIH-1 gr O
 - coût

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1
(ROCHE)
ARN VIH-1 : 20 – 10⁷ copies/ml



Xpert® HIV-1 Qual test (GenExpert)
LOD 200 cp/ml (PTME)



Diagnostic de l'infection par le VIH:

Quelles analyses prescrire?

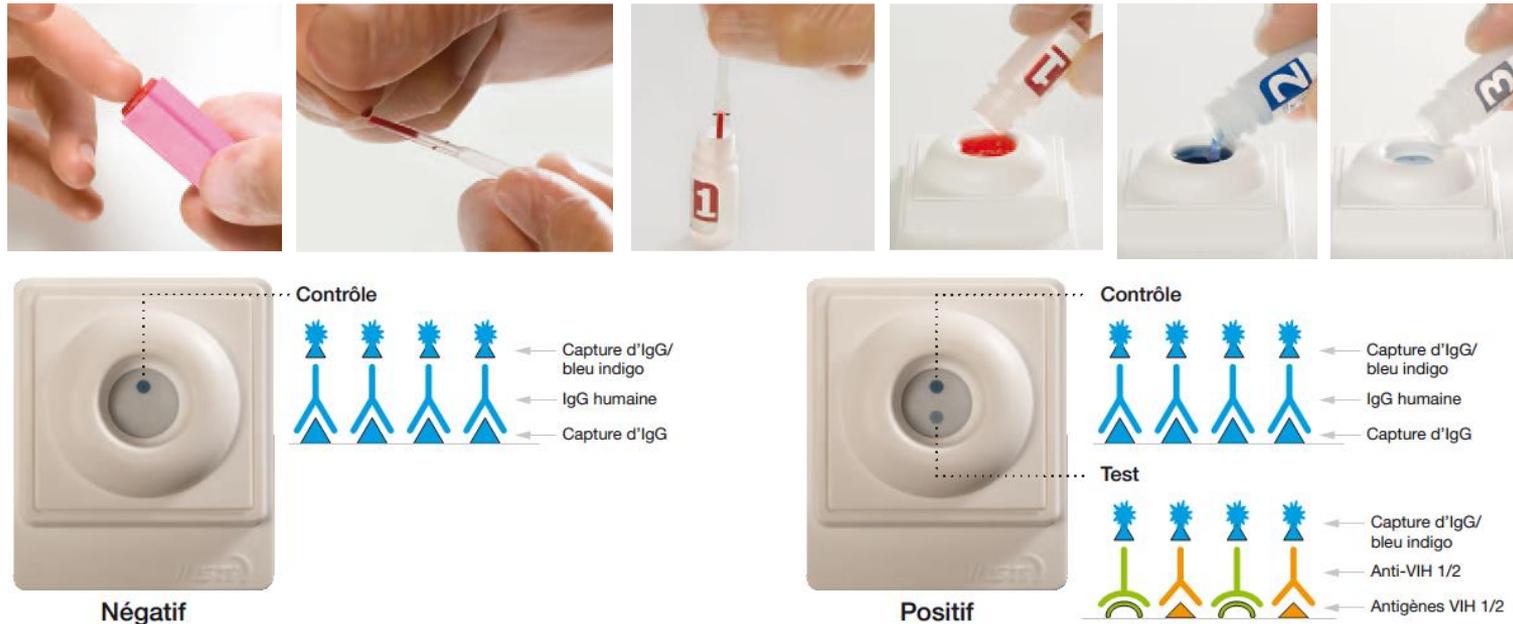
- **Diagnostic « standard »** (dépistage dans la population générale) :
 - **Sérologie ELISA 4G, si + confirmation par :**
 - Un **Western-Blot VIH-1** sur le même tube éventuellement compléter avec une **technique de différenciation** entre VIH-1 et VIH-2
 - Un **second prélèvement** (Éliminer une erreur de tube, dans le service ou le laboratoire)
- **Forte suspicion de primo-infection :**
 - **Ag p24** (maintenant compris dans les tests ELISA de sérologie)
 - **Charge virale (ARN VIH-1 plasmatique)**
 - Marqueur le plus précoce (J8 à 10)
 - Obstacles : coût, diversité génétique VIH



MALADIE A DECLARATION
OBLIGATOIRE

Diagnostic de l'infection par le VIH : **le Test Rapide Anticorps**

- **T.R.O.D.** (Test Rapide d'Orientation Diagnostique)



Résultat entre
5 et 30
minutes

Réalisable en
dehors d'un
laboratoire

Risque de faux négatifs
dans les infections
récentes (<3 mois)

Doit toujours être
confirmé par une
sérologie ELISA

Avantages des POC Tests (points de service)

- Réalisés au “lit de la personne”
 - Cabinet du médecin
 - Urgences, unités de soins intensifs
 - Centre de dépistage, association habilitée
 - Autotests (France autorisation 2015)
 - Implémenté en 1^{ère} intention dans de nombreux pays
- Utilisation de nombreuses matrices biologiques
 - Sérum/Sang total capillaire prélevé au bout du doigt
 - Liquide cravculaire
- Autres Infections +++
 - VHC
 - AgHBs, Ac antiHBs
 - Syphilis
 - Couplé HIV/syphilis



Limites des TROD anticorps

- Sensibilité dépend de la matrice :
Salive < sang total < sérum
 - Risque de faux négatifs dans les infections récentes
 - Faux positifs TROD : 1 à 5 % en particulier en Afrique
 - Aucune traçabilité
 - Peuvent être négatifs sous traitement efficace
- ➔ **Toujours à confirmer par ELISA 4G (FR)/WB (TU)**

Les enjeux du dépistage 2017 (HAS)

- Dépistage de l'infection par le VIH
doit s'inscrire dans une démarche individuelle et volontaire **mais aussi être proposé** à l'initiative d'un professionnel de santé dès que les circonstances le permettent
- Proposition de dépistage
 - **Populations clés**
 - tous les 3 mois chez les HSH
 - tous les ans chez les UDI
 - tous les ans chez les personnes originaires de zone de forte endémie, notamment d'Afrique subsaharienne et des Caraïbes
 - **Population généralisée** : au moins une fois au cours de la vie en dehors de toute notion d'exposition à risque de contamination par le VIH

Dépistage de l'infection VIH: au cœur de la prévention

- Source potentielle d'infection
 - Patients en échec de traitement
 - Personnes dépistés mais non suivis
 - Patients en primo-infection
 - Patients VIH+ non dépistés



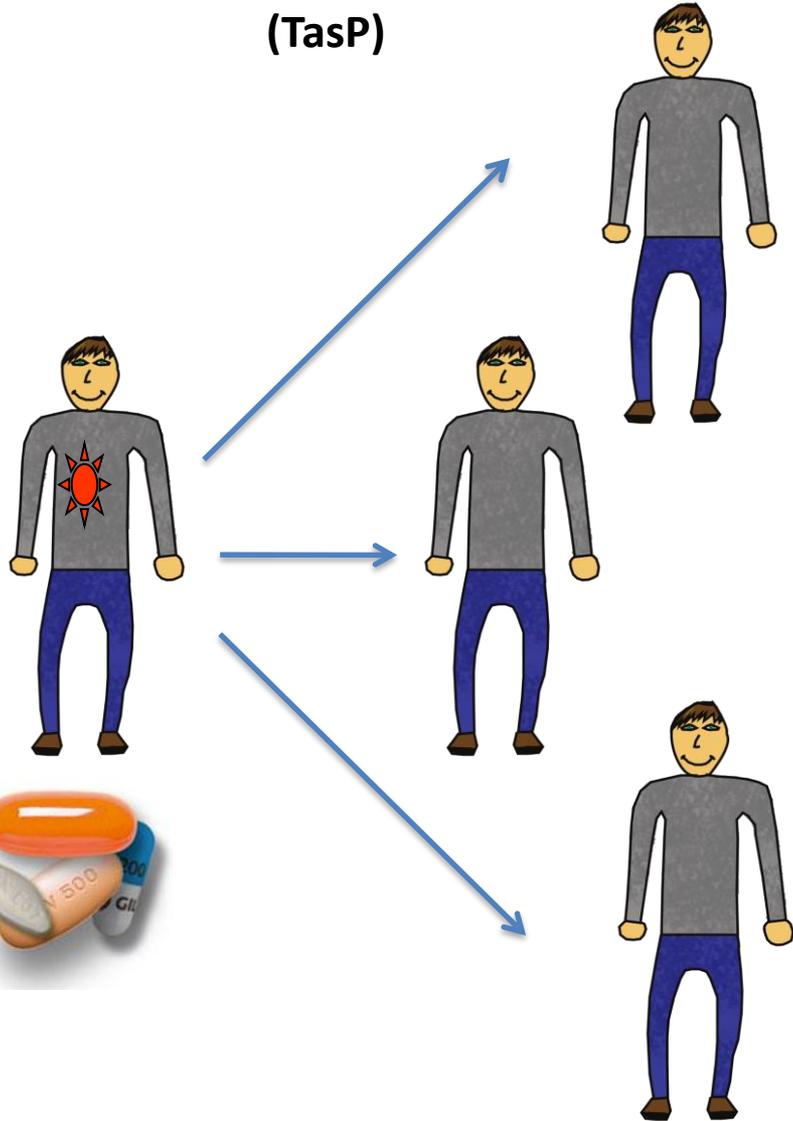
Épidémie cachée
(France, ~ 25 000)

=> Nouvelles infections sont majoritairement (estimé à 60%) dues aux patients ignorant leur séropositivité

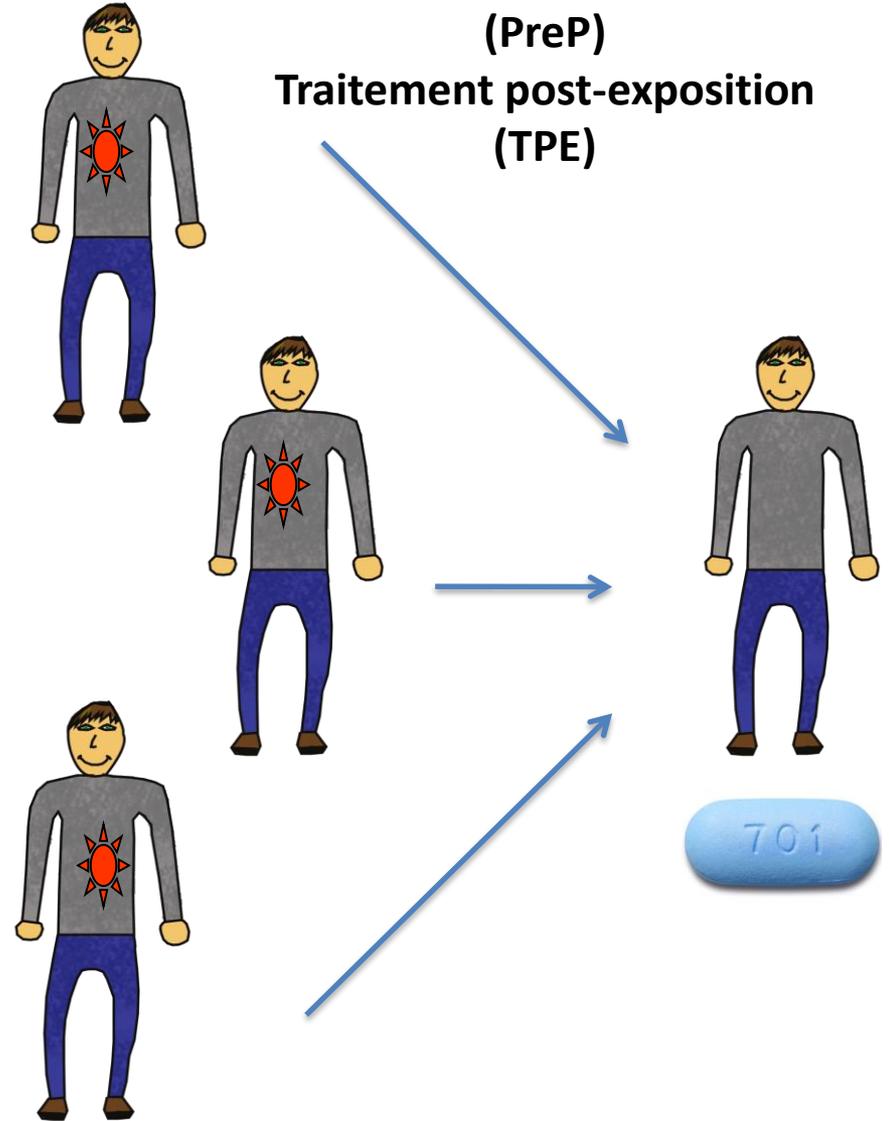
- Dépistage des cas prévalents (chronique) et des cas incidents (primo-infection)

Les antirétroviraux en prévention

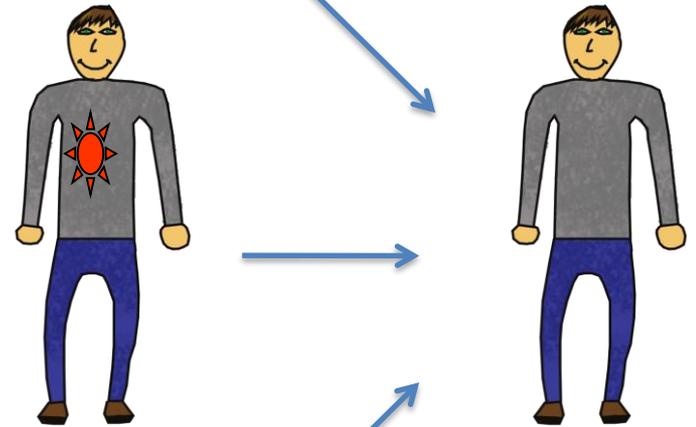
Traitement des personnes infectées
(TasP)



Le traitement en pré-exposition
(PreP)



Traitement post-exposition
(TPE)



Dépistage : rôle majeur

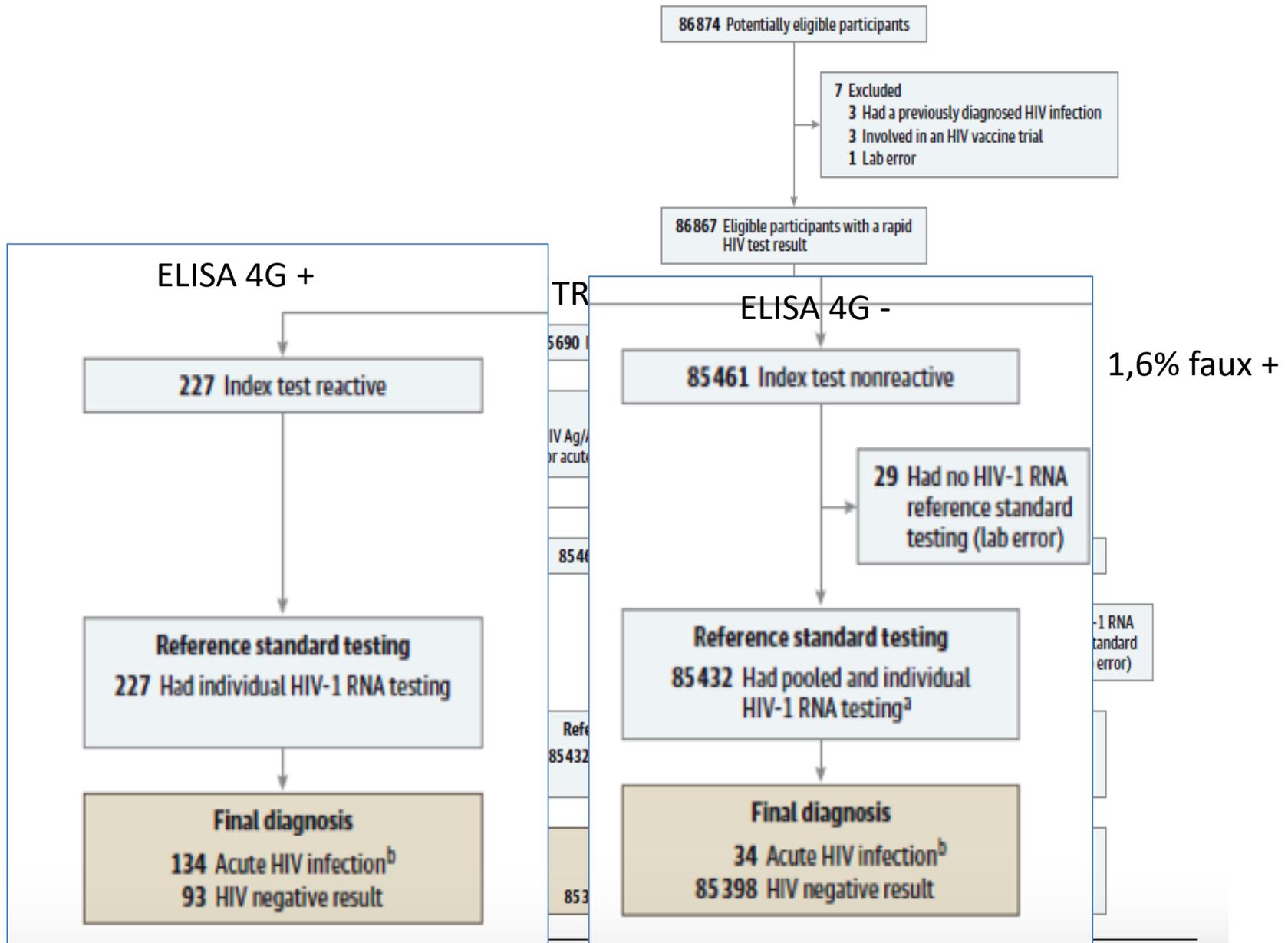
Screening Yield of HIV Antigen/Antibody Combination and Pooled HIV RNA Testing for Acute HIV Infection in a High-Prevalence Population

Philip J. Peters, MD; Emily Westheimer, MSc; Stephanie Cohen, MD, MPH; Lisa B. Hightow-Weidman, MD, MPH; Nicholas Moss, MD, MPH; Benjamin Tsoi, MD, MPH; Laura Hall, MPH; Charles Fann; Demetre C. Daskalakis, MD, MPH; Steve Beagle, BS; Pragna Patel, MD, MPH; Asa Radix, MD; Evelyn Foust, MPH; Robert P. Kohn, MPH; Jenni Marmorino, PhD; Mark Pandori, PhD; Jie Fu, PhD; Taraz Samandari, MD; Cynthia L. Gay, MD, MPH

JAMA. 2016;315(7):682-690. doi:10.1001/jama.2016.0286

- Dépistage des infections aiguës : comparaison des tests ELISA 4G (Ag/Ac) à ARN VIH-1 (individuel ou « poolés » = référence)
- Etude prospective aux USA, plusieurs sites
- Participants inclus : TROD négatif (oraquick)

Figure 1. Flow of Specimens Screened for Acute HIV Infection With an HIV Ag/Ab Combination Assay (Index Test) and HIV-1 RNA Testing (Reference Standard Test)



ELISA 4G détecte 82% des infections aiguës

Table 2. Diagnostic Yield With the Addition of Assays That Detect Acute HIV Infection

Testing Following a Rapid HIV Test	HIV Tests, No.	HIV Infections Detected With Rapid HIV Test, No. (%)	Additional HIV Infections Diagnosed (Absolute Increased Diagnostic Yield), No. (%) [95% CI]	Relative Diagnostic Yield Following a Rapid HIV Testing, % (95% CI) ^a
HIV Ag/Ab Combination Testing				
Overall	86 836	1158 (1.33)	134 (0.15) [0.13-0.18]	10.4 (8.8-12.2)
MSM only	44 955	956 (2.13)	121 (0.27) [0.22-0.32]	11.2 (9.4-13.3)
New York	36 617	603 (1.65)	56 (0.15) [0.12-0.20]	8.5 (6.4-10.9)
California	29 335	360 (1.23)	62 (0.21) [0.16-0.27]	14.7 (11.5-18.4)
North Carolina	36 617	195 (0.53)	16 (0.04) [0.02-0.07]	7.6 (4.4-12.0)
Pooled HIV RNA Testing				
Overall	86 836	1158 (1.33)	164 (0.19) [0.16-0.22]	12.4 (10.7-14.3)
MSM only	44 955	956 (2.13)	148 (0.33) [0.28-0.39]	13.4 (11.5-15.6)
New York	36 617	603 (1.65)	69 (0.19) [0.15-0.24]	10.3 (8.1-12.8)
California	29 335	360 (1.23)	77 (0.26) [0.21-0.33]	17.6 (14.2-21.5)
North Carolina	36 617	195 (0.53)	18 (0.05) [0.03-0.08]	8.5 (5.1-13.0)

BRIEF REPORT

Assessment of HIV Screening Tests for Use in Preexposure Prophylaxis Programs

Constance Delaugerre,^{1,4} Guillemette Antoni,⁷ Nadia Mahjoub,^{1,4} Gilles Pialoux,³ Eric Cua,⁸ Armelle Pasquet,⁹ Nolwenn Hall,¹⁰ Cécile Tremblay,¹² Laurent Cotte,¹¹ Catherine Capitant,⁷ Marie-Laure Chaix,^{1,4,5,8} Laurence Meyer,^{6,7,8} and Jean-Michel Molina,^{2,4} for the IPERGAY Study Group



ipergay

ANRS

Intervention Préventive
de l'Exposition aux Risques
avec et pour les Gays

www.ipergay.fr

Ipergay Study Design

Effectiveness of “on demand” PrEP Randomized placebo-controlled trial

- High risk MSM
- Condomless anal sex with ≥ 2 partners within 6 m
- eGFR > 60 mL/mn

Full prevention services*
TDF/FTC before and after
sex (n=950)

Full prevention services*
placebo before and after sex
(n=950)

- Counseling, testing for STI, condoms, vaccination, PEP
- Primary endpoint : HIV infection
- Incidence of HIV-infection: 3%PY, 50% efficacy, 64 events
- ~ 2000 pts

=> HIV testing at screening and every 2 months

HIV screening tests

Immunoassays



Architect Ag/Ac VIH Combo (ABBOTT)

LOD Ag P24 : 18,06 pg/ml
Ab/Ag = POS/NEG



BioPlex[®] 2200 HIV Ag-Ab assay (BioRad)

LOD Ag P24 : 5,02 pg/ml
Ab = POS/NEG
Ag = POS/NEG

Rapid test

VIKIA[®] HIV 1/2
(bioMérieux)
Ab = POS/NEG
Vol 50 µl



Autotest VIH[®]
(AAZ)
Ab = POS/NEG
Vol 2,5 µl



Determine[™] HIV 1/2 Ag/Ab Combo
(Alere)
Ab = POS/NEG
Ag = POS/NEG
Vol 50 µl
20 min



HIV 1/2 antigen/antibody immunoassays performance (n=28)

WB	ARCHITECT		BIOPLEX			
	Positive N, Se [95%Ci]	Index Median [IQR]	Positive N, Se [95%Ci]	Ag+/Ab- N(%)	Ag+/Ab+ N(%)	Ag-/Ab+ N(%)
Complete N=7	N=7 100% [59%-100%]	416 [61-639]	N=7 Se=100% [59%-100%]	0	0	7 (100%)
Incomplete N=8	N=8 100% [63%-100%]	9.8 [3.1-28.5]	N=8 Se=100% [63%-100%]	0	2 (25%)	6 (75%)
Negative N=13	N=11* 85% [55%-98%]	52.2 [0.1-1079]	N=8 Se=62% [32%-86%]	7 (54%)	1 (8%)	0
Total N=28	N=26 83% [76%-99%]	40.4 [0.1-1079]	N=23 Se=82% [63%-94%]	7 (25%)	3 (11%)	13 (46%)

Sensitivity of BIOPLEX test was calculated according to the ARCHITECT test
 WB : western Blot
 ARCHITECT = ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo®, ABBOTT
 BIOPLEX = BioPlex® 2200 HIV Ag-Ab assay, Biorad

* ARCHITECT missed two samples with HIV1-RNA of 450 and 110 copies/mL, respectively

HIV-1/2 Rapid Tests performance (n=28)

WB	VIKIA	AUTOTEST	ALERE Ag/Ab			
	Positive N, Se [95%Ci]	Positive N, Se [95%Ci]	Positive N, Se [95%Ci]	Ag+/Ab- N(%)	Ag+/Ab+ N(%)	Ag-/Ab+ N(%)
Complete N=7	N=7 Se=100% [59%-100%]	N=7 Se=100% [59%-100%]	N=6 Se=100% [54%-100%]	0	0	6 (100%)
Incomplete N=8	N=6 Se=75% [35%-97%]	N=7 Se=88% [47%-100%]	N=8 Se=100% [63%-100%]	0	0	8 (100%)
Negative N=13	N=2 Se=15% [2%-45%]	N=0 Se=0% [0%-25%]	N=7 Se=54% [25%-81%]	4 (31%)	3 (23%)	0
Total N=28	N=15 Se=54% [34%-72%]	N=14 Se=50% [31%-69%]	N=21 Se=78% [58%-91%]	4 (15%)	3 (11%)	14 (52%)

- Tests anticorps ont une sensibilité faible pour le diagnostic des infections très aiguës
- Tests Ag/Ac (ELISA ou TROD) doivent être utilisés dans les programmes PrEP (diminue le risque de résistance et de transmission sexuelle)
- Le recours à l'ARN VIH-1 doit être plus fréquent

Précocité des tests de diagnostic (Nbre de jours estimé après l'ARN VIH positif)

HIV Test	Median (Standard Deviation)	95% Confidence Limit	
Ag/Ab combo laboratory test			5 - 6 jours
ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo	6.0 (1.14)	3.8, 8.2	
BioPlex 2200 HIV Ag-Ab	5.3 (1.81)	1.7, 8.8	
GS Combo Ag/Ab EIA	5.3 (2.40)	.6, 10.0	
Siemens Combo HIV Ag-Ab	6.9 (1.11)	4.7, 9.1	
Ag/Ab combo rapid test			7 jours
Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo	7.4 (1.35)	4.8, 10.1	
Conjugated synthetic peptide laboratory test (IgG/IgM sensitive)			10 - 20 jours
ADVIA HIV 1/O/2 Enhanced	10.4 (2.67)	5.1, 15.6	
GS HIV-1/HIV-2 PLUS O EIA	13.3 (1.58)	10.2, 16.4	
VITROS Anti-HIV-1 + 2 Assay	12.0 (0.94)	10.1, 13.8	
IgG/IgM-sensitive rapid test^a			15 - 23 jours
INSTI HIV-1/HIV-2 Antibody Test	14.9 (1.66)	11.7, 18.2	
Uni-Gold Recombigen HIV	20.3 (3.53)	13.4, 27.3	
Synthetic or recombinant peptide rapid screening test (IgG sensitive)			
Clearview COMPLETE HIV-1/2	20.2 (2.75)	14.8, 25.6	
Clearview HIV 1/2 STAT-PAK	19.5 (2.41)	14.8, 24.2	
DPP HIV-1/2	18.9 (1.89)	15.2, 22.6	
Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test ^b	16.8 (1.53)	13.8, 19.8	
Oraquick ADVANCE Rapid HIV-1/2 Antibody Assay	22.9 (4.22)	14.6, 31.2	

Conclusion

- Outils de dépistage dépendent de la disponibilité des tests (TROP vs ELISA; accès à l'ARN individuel ou poolé)
- Adapté la stratégie de dépistage en fonction de la population à tester (prévalence/incidence)
- Le dépistage répété augmente le risque de dépister l'infection à un stade très aiguë
- Le dépistage du VIH doit être inclus dans une stratégie globale du dépistage des IST et de prise en charge de santé sexuelle

Remerciements

Inserm U941

CNR Primo-VIH

- Marie Laure Chaix
- Nadia Mahjoub
- Héloïse Delagrèverie
- Marie Laure Néré
- Audrey Gabassi

- Jean-Michel Molina
- Equipe IPERGAY
- Julie Timsit

Et aussi

- Jade Ghosn
- Karen Champenois
- Yasdan Yasdanpanah

- Nelly Redeyllet
- Nathalie Lydié

- Et l'ANRS !