

Quoi de neuf en Virologie ?

Réservoirs et risque d'AEV

Dr Catherine TAMALET
IHU Méditerranée Infection
Fédération de Microbiologie Clinique
Hôpital de la Timone

Quoi de neuf en Virologie: Réservoirs et risque d'AEV

Généralités

Histoire naturelle

Notion de réservoirs viraux

Risque de transmission corrélé à la charge virale (génitale et plasmatique)

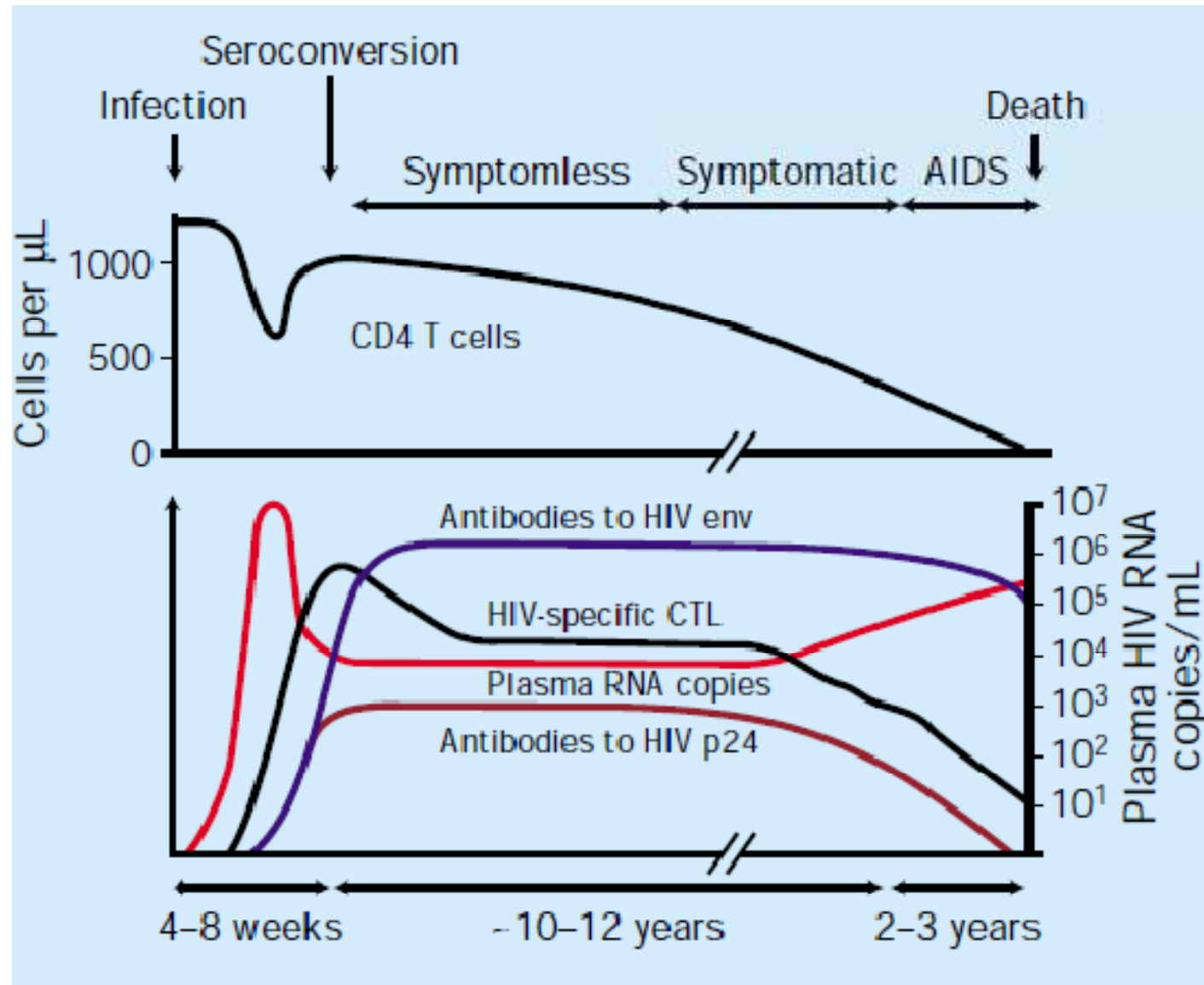
Epidemiologie

Patients sources (Groupes à risque)

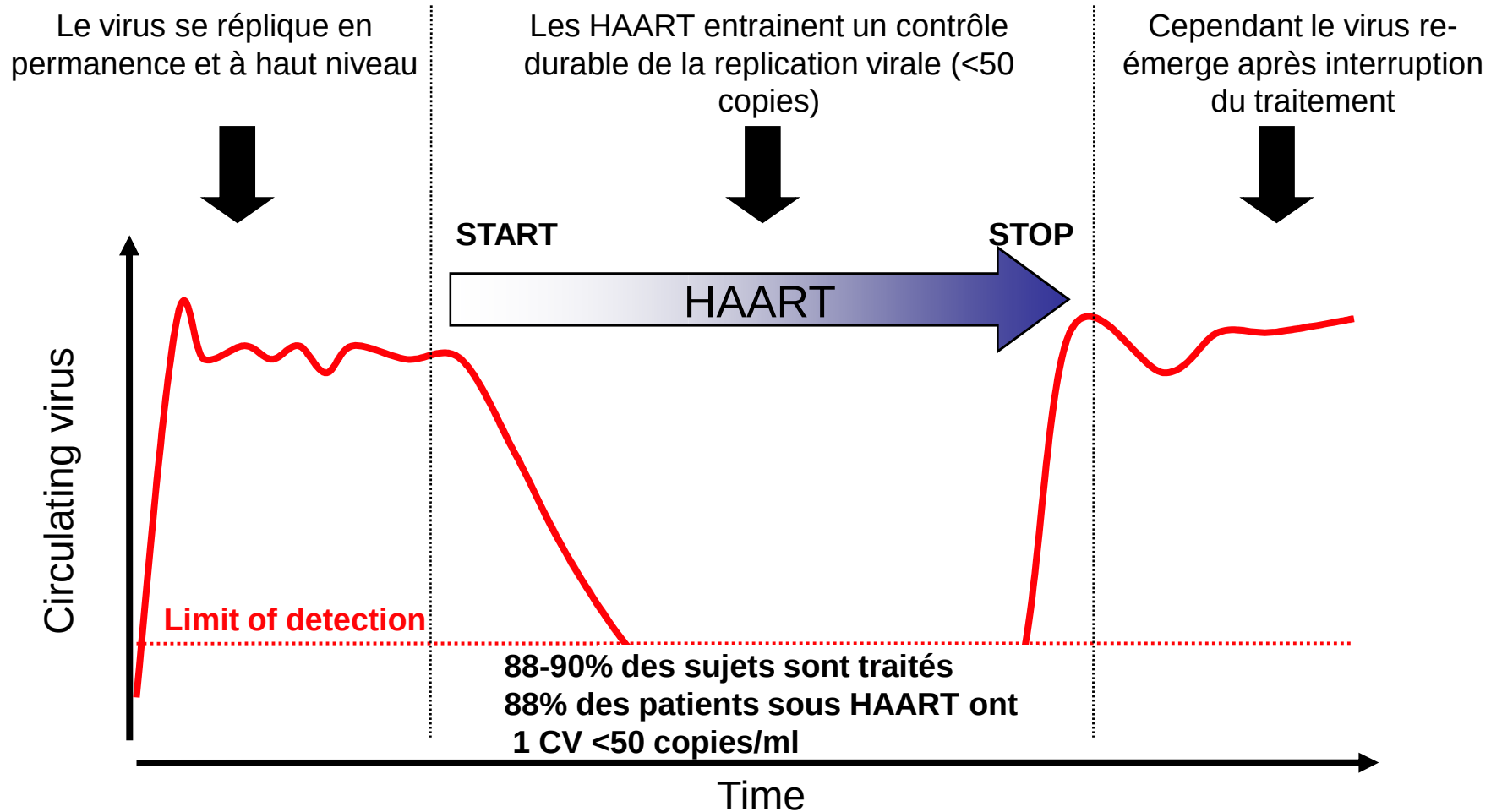
Sujets exposés (gradation des risques de transmission)

. Suivi virologique : Les tests

Histoire naturelle de l'infection VIH avant les Trithérapies hautement actives (HAART)



Current Anti-HIV Drugs do not Eradicate HIV



Les Limites du cART

Réservoirs
-Stockage
*de virus
compétents
(réplication)
sous ARVs*

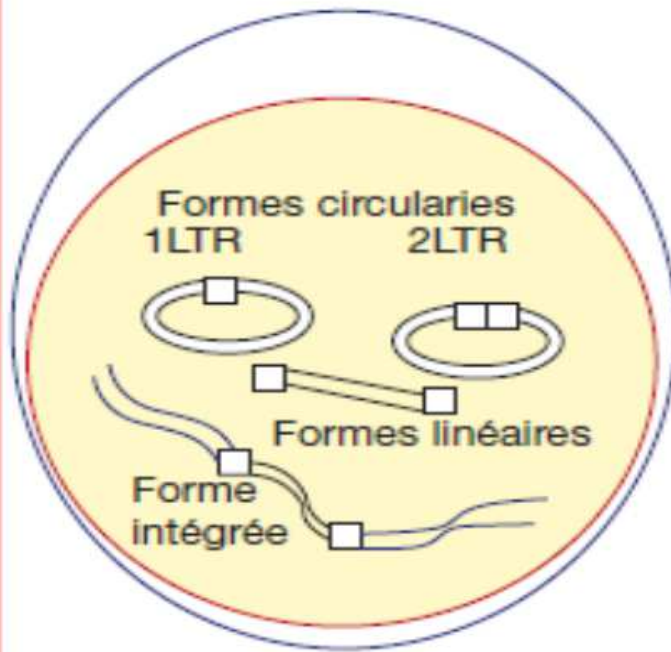


Sanctuaires
**-Refuge &
protection**
*vis à vis des
ARVs et de la
réponse immune*

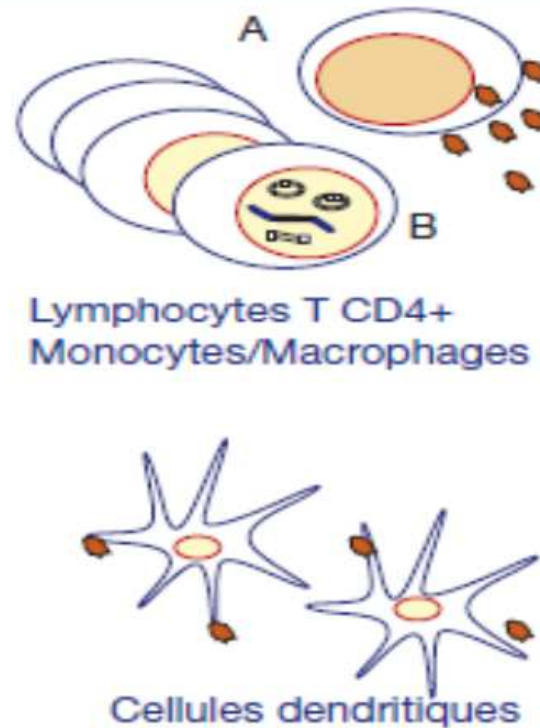
Le traitement ARV n'éradique pas les VIH stockés dans les réservoirs et sanctuaires de l'organisme

Les Réservoirs VIH

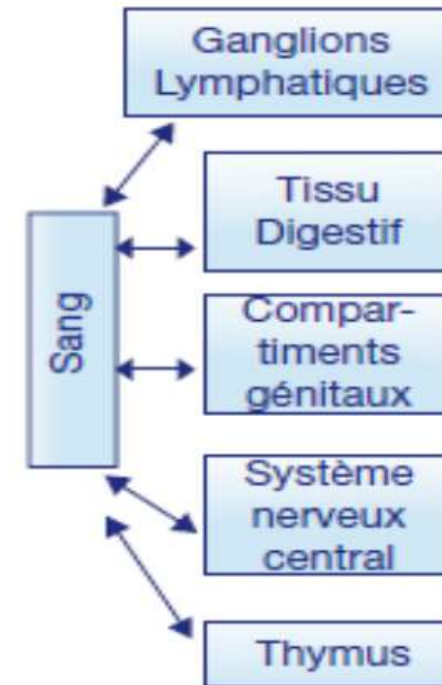
Formes virales de latence



Cellules réservoirs



Tissus réservoirs



Sanctuaire: site anatomique à forte barrière pharmacologique (mauvaise diffusion de médicaments)

Virologie

Les cellules réservoirs quiescentes ne sont pas reconnues par le système immunitaire et ne sont pas éliminées car elles n'expriment aucun Ag viral membranaire.

Persistance de l'ARN VIH-1 dans le plasma séminal chez des patients sous traitement ARV efficace avec CV plasmatique indétectable

Patient	Age	CD4 (/mm ³)	ARN VIH-1 (c/ml)		Cellules rondes (10 ⁶ /ml)	Traitement ARV en cours
			Sang	Plasma séminal		
1	39	368	< 40	940	0,4	ZDV+3TC+IDV/r
2	39	529	< 40	257	3,4	3TC EFV LPV/r
3	55	360	< 40	1230	6,6	ZDV 3TC LPV/r
4	43	779	< 40	255	1,5	TDF FTC ATV
5	47	526	< 40	802	11	ZDV 3TC IDV/r
6	40	500	< 40	267	12	FTC+ATV/r
7	43	692	< 40	620	3,7	TDF FTC EFV

ND : Non Déterminé

Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load

Susan Cu-Uvin^a, Allison K. DeLong^b, Kartik K. Venkatesh^a, Joseph W. Hogan^b, Jessica Ingersoll^c, Jaclynn Kurpewski^a, Maria Pia De Pasquale^d, Richard D'Aquila^d and Angela M. Caliendo^c

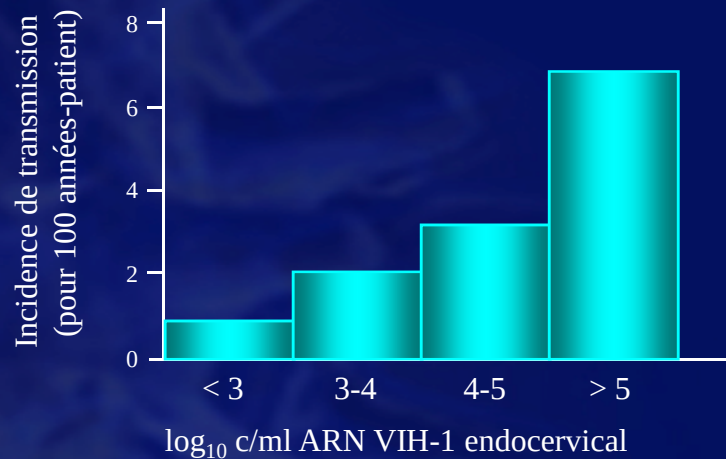
Table 2. Summary of baseline variables by shedding category: persistent, intermittent, no shedding and unknown (N = 59).^a

Outcome				Difference between intermittent or persistent shedding ^{b,c}
Age: median				1.0) ^b
Race/ethnicity				
Black/African American	1/4 (25%)	7/18 (39%)	7/27 (26%)	
Hispanic				
Other				
White				
Baseline CD4: median (range)	402 (198, 485)	436 (161, 1346)	482 (120, 1170)	-95 (-251, 33) ^b
HAART regimen				
NNRTI based	3/4 (75%)	10/18 (56%)	10/27 (37%)	NA ^d
NNRTI and PI based	0/4 (0%)	1/18 (6%)	1/27 (4%)	
NRTI only	0/4 (0%)	1/18 (6%)	2/27 (7%)	
PI based	1/4 (25%)	6/18 (33%)	14/27 (52%)	
PI containing regimen	1/4 (25%)	7/18 (39%)	15/27 (56%)	0.66 (0.34, 1.25) ^e
Hysterectomy	1/4 (25%)	0/18 (0%)	9/27 (33%)	0.14 (0.02, 0.99) ^e
Baseline hormonal contraception	0/4 (0%)	1/18 (6%)	2/27 (7%)	0.61 (0.06, 6.33) ^e

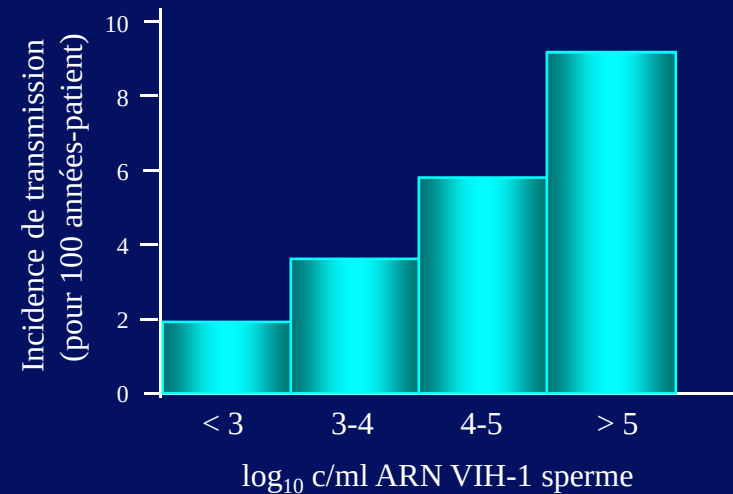
37% des femmes ont eu au moins une CV détectable dans les sécrétions vaginales alors que la CV plasmatique était strictement indétectable

Transmission hétérosexuelle du VIH-1 : corrélée à la charge virale génitale

Concentration ARN VIH-1 cervical
et incidence de transmission du VIH-1
femme $\Rightarrow$ homme



Concentration ARN VIH-1 sperme
et incidence de transmission du VIH-1
homme $\Rightarrow$ femme



Chaque augmentation de 1 log₁₀ c/ml de la CV VIH-1 génitale augmente de 1,85 (sperme) ou 2,03 (frottis cervical) le risque de transmission du VIH-1

Accidents d'exposition au sang et risque de transmission du VIH

- Risque estimé à 0.32% (risque faible)
- Aucune séroconversion professionnelle depuis 2005
- **Risque important:**
 - Blessure profonde
 - Aiguille creuse de gros calibre, dispositif IV, IA
 - Présence de sang frais dans l'aiguille et inoculation de sang
 - Charge virale élevée du patient source
- **Risque intermédiaire:** piqure avec aiguille pour injection SC ou aiguille pleine (à suture); coupure avec bistouri
- **Risque faible:** projection cutaneo-muqueuse; morsure, griffure
- A l'inverse: Le port de gants, une CV indétectable du patient source diminuent le risque de transmission

AEV

Gradation du risque selon la pratique sexuelle

- Rapport vaginal : 0.05 à 0.15%
 - Couples stables : **1/1000** actes
 - Homme->femme :+++
 - Femme-> homme:+
- Rapports anaux
 - Réceptif non protégé : **5 à 30/1000** (fragilité muqueuse rectale)
 - Insertif non protégé : **0,3 à 0,6/1000**
- Rapports oro-génitaux
 - Risque faible, bucco-génitaux réceptifs : **0.01%**
 - +++ : cocaïne, lésions buccales

Facteurs augmentant le risque de transmission sexuelle

☐ Infectiosité du partenaire

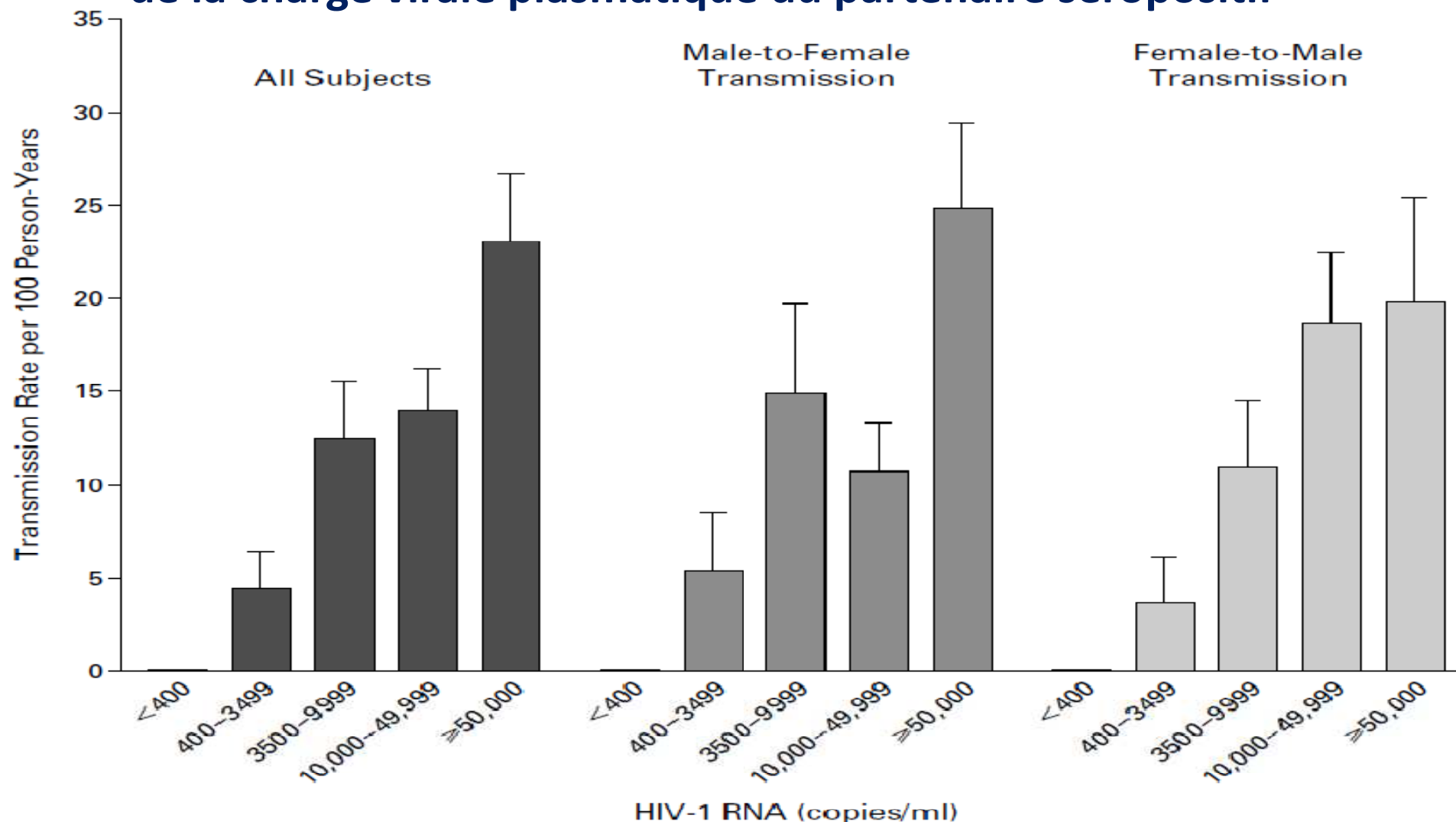
- CD4 < 200
- Charge virale élevée (quand CV X 10, risque de transmission multiplié par 2 ou 3)
- Primo-infection (risque de transmission X20)
- Pathologie opportuniste en cours (SIDA)

☐ Infection et/ou lésion génitale (CV séminale X par 8 en cas d'IST Cohen et al., Lancet 1997)

☐ Rapports sexuels pendant les règles

☐ Saignement au cours du rapport sexuel

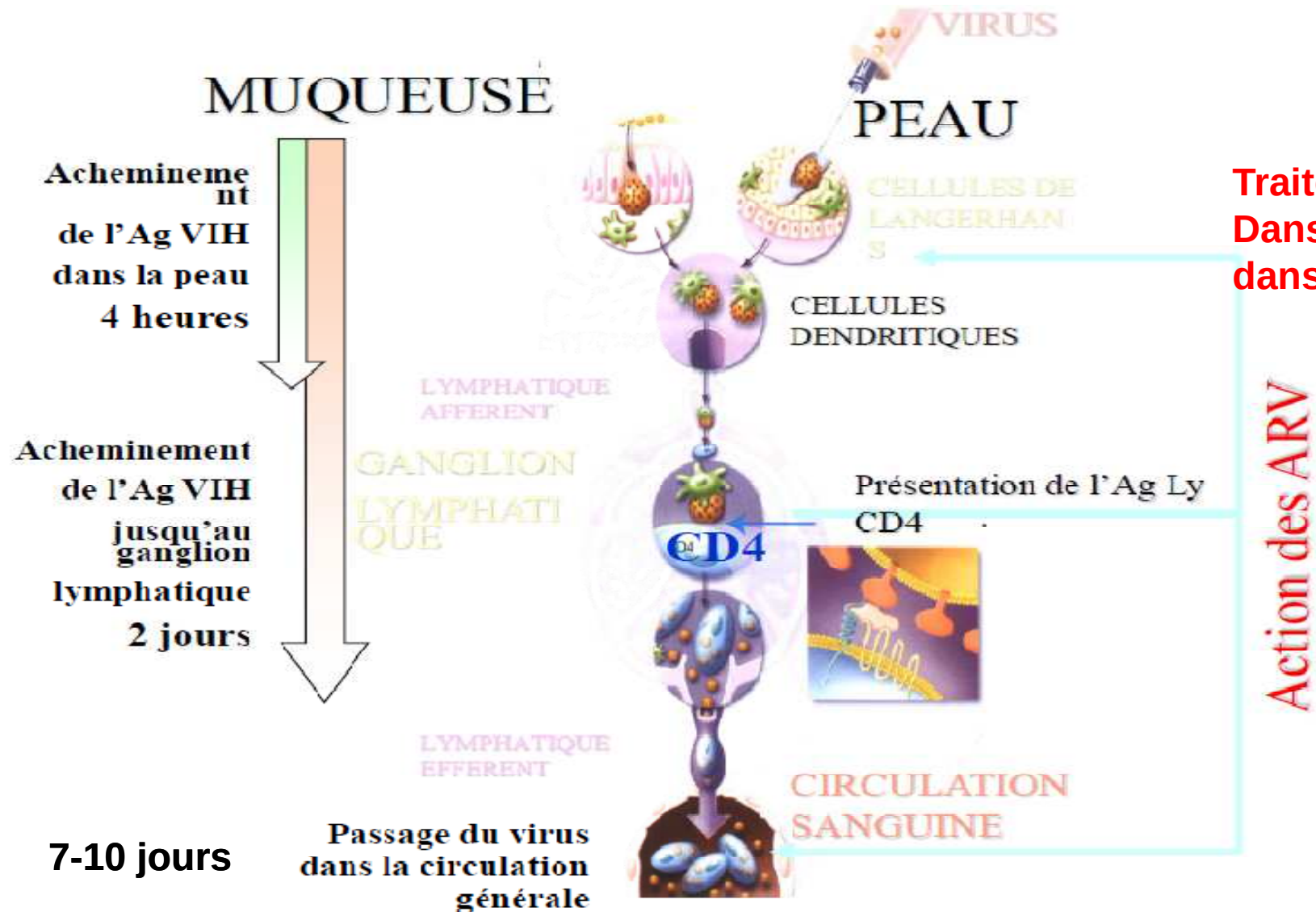
Transmission hétérosexuelle du VIH chez 415 couples en fonction de la charge virale plasmatique du partenaire séropositif



V<5000 copies: Transmission très rare
V<400 copies : absence de transmission
ôle protecteur de la circoncision

Les différentes étapes de la dissémination du VIH dans l'organisme

Représentation de la circulation de l'antigène VIH et de sa réplication après AES

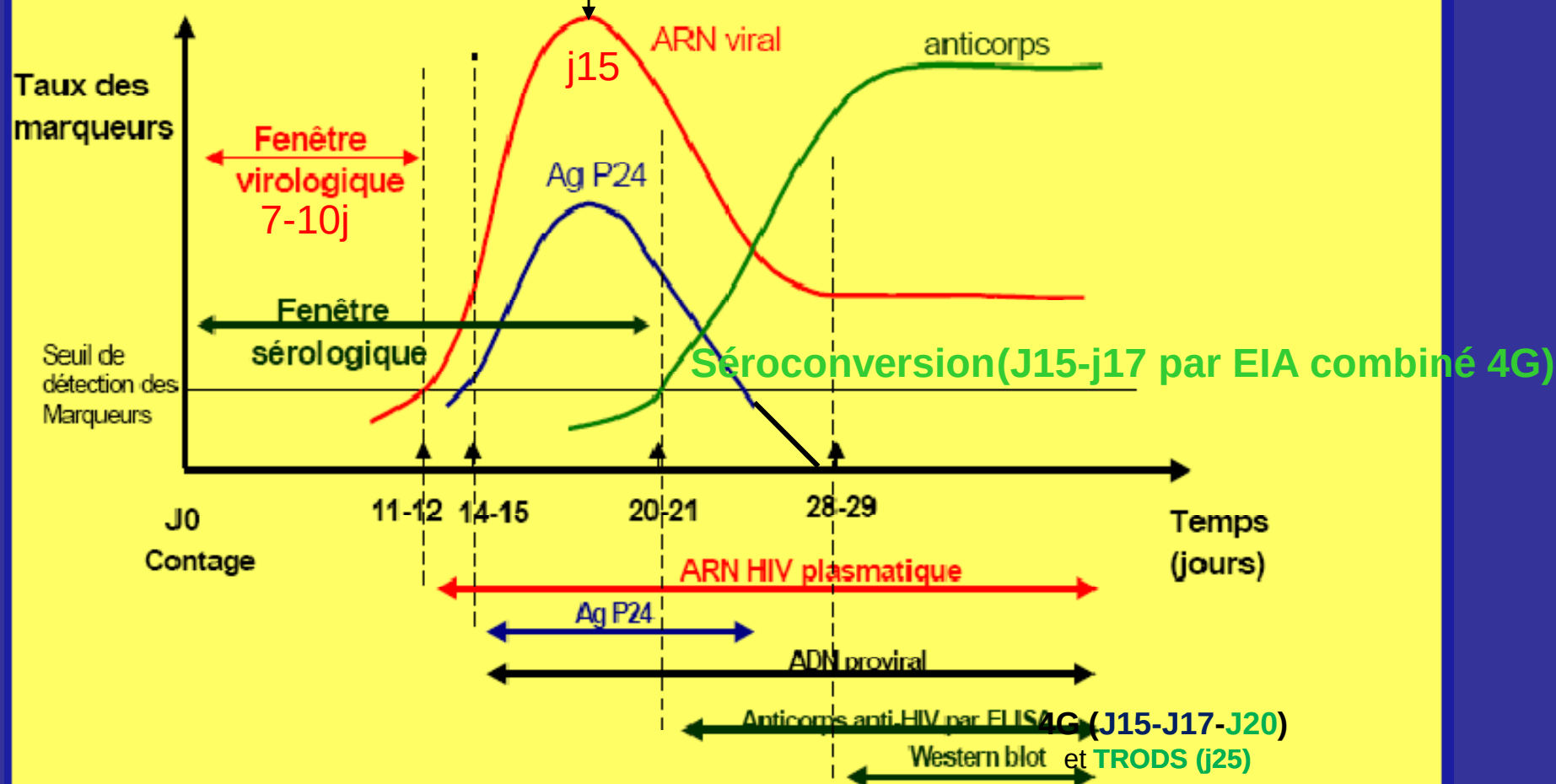


Tests de diagnostic de l'infection VIH

Sensibilité et limites

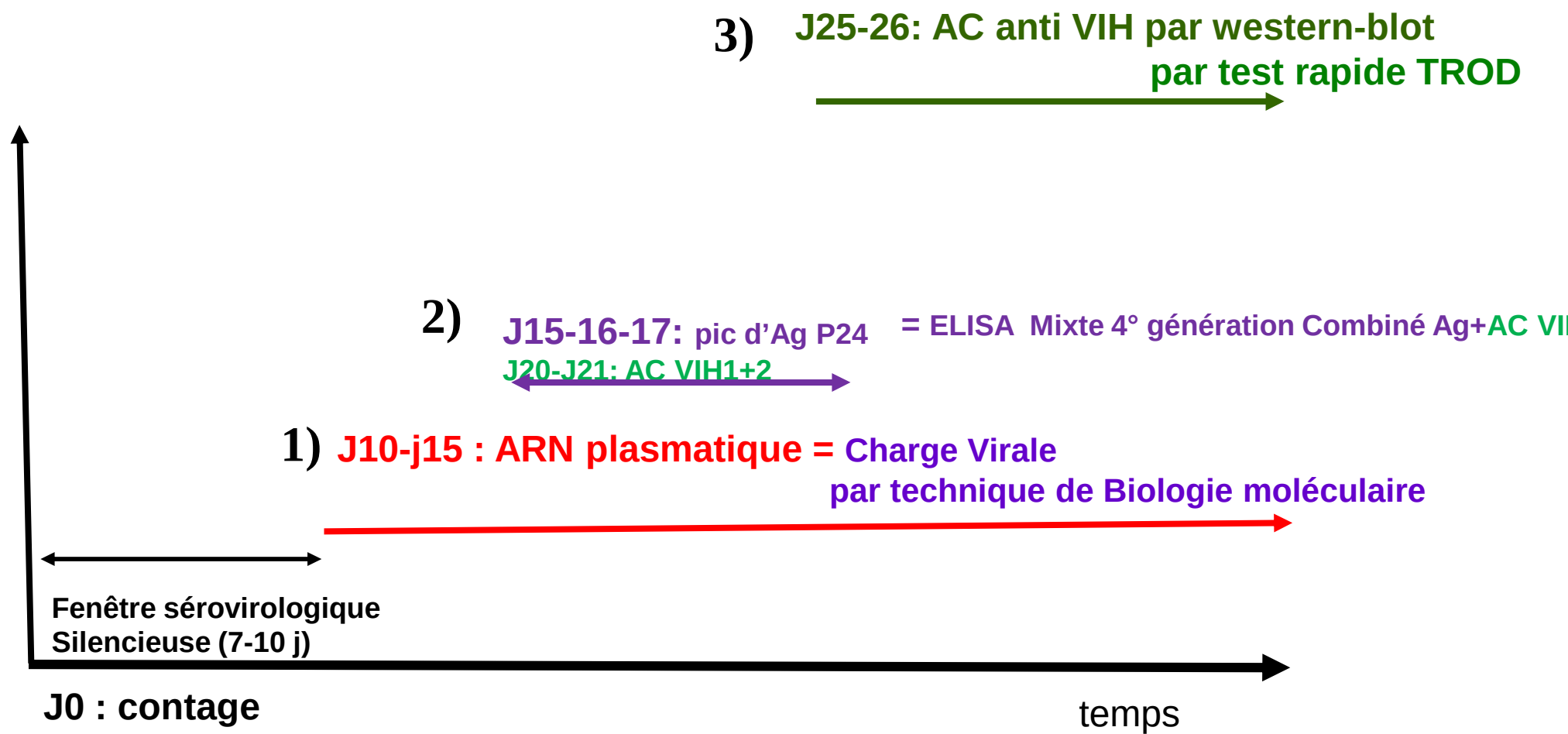
HIV - Evolution des marqueurs

(Diagnostic d'une Infection précoce)



99% des séroconversions sont détectés 6 semaines après la contamination par Elisa combiné de 4^e génération!

Délai de positivité des différentes techniques



Diagnostic de l'infection chronique chez l'adulte:

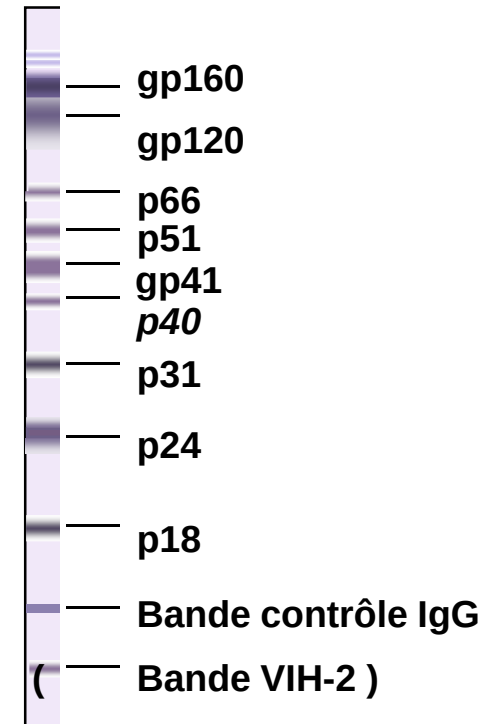
Diagnostic sérologique en 2 étapes.

1) 1 test ELISA de détection combinée des AC antiVIH-1 et 2 et de l'Ag p24 du VIH-1(seuil de détection d'au moins 2 UI/ml)

- très fiable : sensibilité = 100%; spécificité > 99,5%
- résultats exprimés en ratio D.O. / VS; seuil de positivité = 1
- temps de réalisation = 40 min

2) Test de Western blot

- légèrement moins sensible.
- Positif : si au moins 3 bandes dont au moins 2 bandes correspondant à des protéines d'enveloppe.
- temps de réalisation = 4 heures.
- pratiqués si test ELISA positif



Diagnostic de l'infection par le VIH: présence d'anticorps anti-VIH dans 2 prélèvements successifs dépistés par ELISA et au moins sur un prélèvement par Western blot.

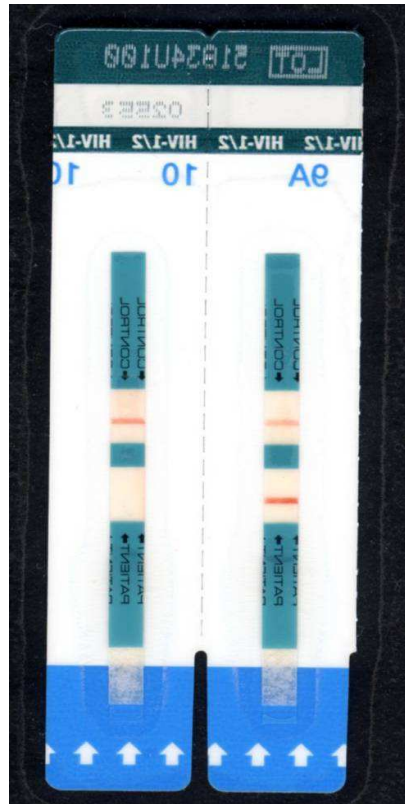
Quand rendre un test de dépistage par ELISA combiné négatif après une prise de risque?

- Avec l'extrême sensibilité des ELISA de 4ème génération, **99% des séropositivités sont détectées 6 semaines après le contage**
- Un résultat négatif du **test de dépistage ELISA combiné** de 4ème génération **6 semaines après l'exposition** supposée pourra être considéré comme signant l'absence d'infection par le VIH.
- Mais, en cas de traitement prophylactique post- exposition, le délai reste de **1 mois et 3 mois après l'arrêt du traitement.**

TROD (Test rapide d'Orientation diagnostique) Test rapide Determine™ HIV-1/2 Abbott

- Test unitaire: ST, Plasma,
- Lecture visuelle
- Résultats < 30 mn
- **AC antiVIH1+2**

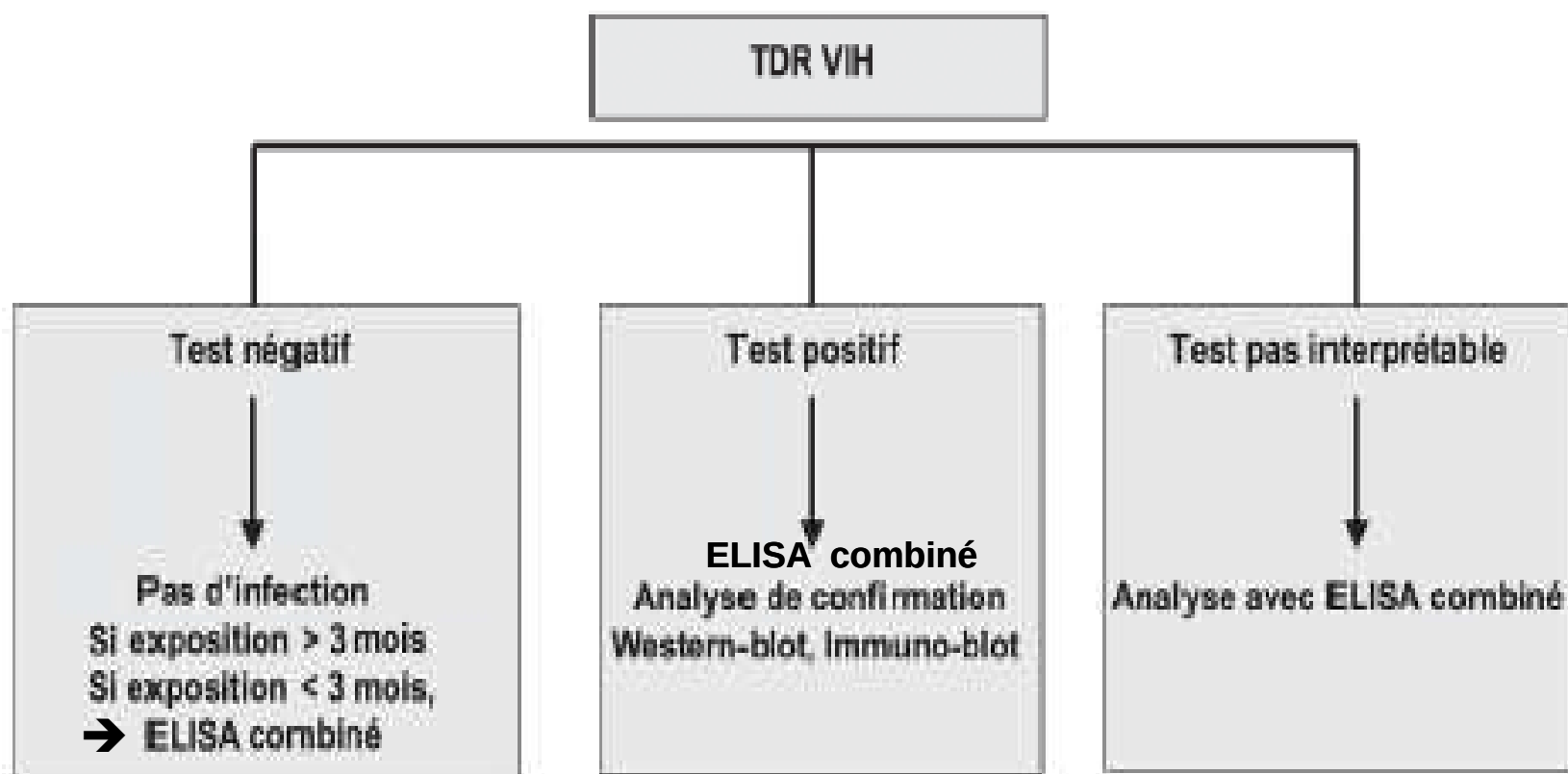
- Sensibles: ~100%
sauf SC << tests combinés
- Spécifiques: ~94.5-100%
- Pb de lecture le + svt



Négatif Positif

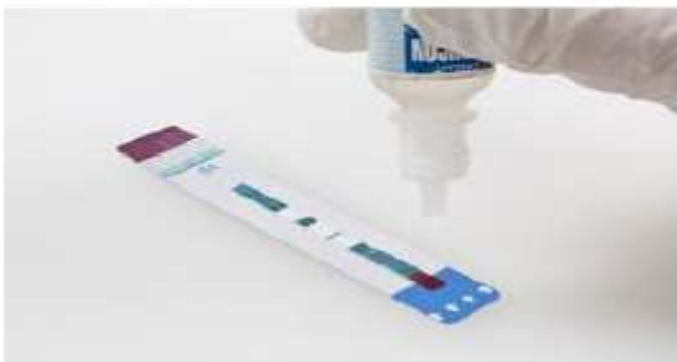
- ✓ **INTERET** : utilisables « hors les murs » : intérêt en urgence pour tester patient source; vendu en pharmacie comme auto-test
- ✓ **LIMITES**: peu sensibles pour la détection des Primoinfections et séroconversions récentes

Figure 3 – Algorithme pour les tests de dépistage rapide du VIH (TDR).

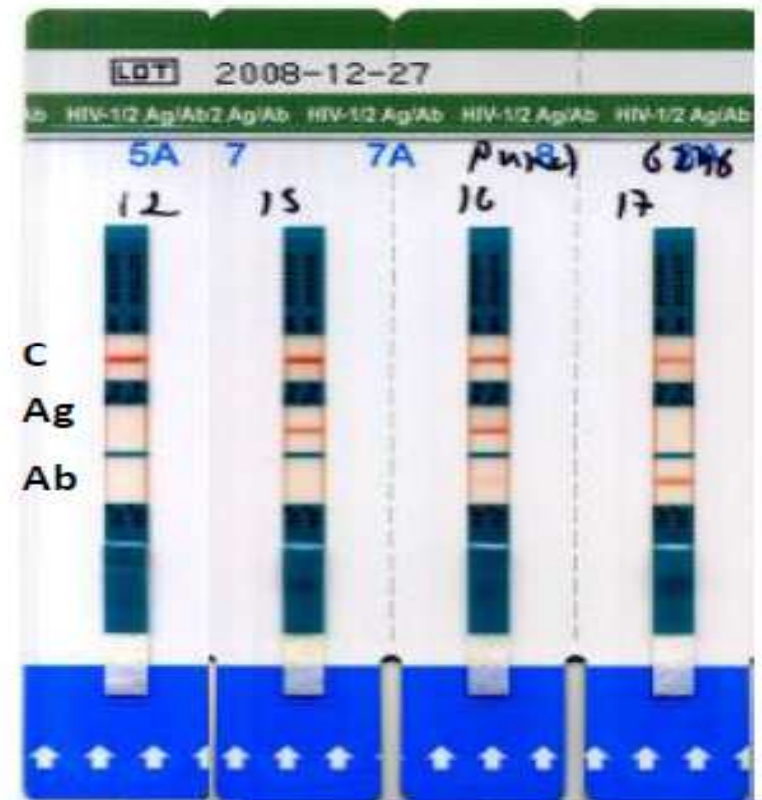


Tests rapides combinée Ag24/AC VIH1+2

Determine® HIV-1/2 Ag/Ab Combo



20 min



Sensibilité diagnostique primo-infection VIH*: 92,30%
Sensibilité analytique pour la détection d'Ag p24*:
12,5-25 pg/ml (panel Ag VIH EFS)

* Notice d'utilisation du test

TDR 4G – Performances?

Détection Ag P24 sur sérums/plasmas (10 PI, 22 infections chroniques), quantifiés EIA

Ag P24 (pg/ml)	>400	400-100	100-50	50-5
EIA Référence P24 Vidas	6	4	5	17
Determine® 4G Bande Ag24 +	4	3	1	0

Sensibilité détection Ag p24 observée
≠ celle annoncée par fabricant

Faux négatifs en Ag/Ac
→Complexes immuns circulants?

Discordance lecture test selon
observateur →13%

JC Tardy , JNl, Lyon 2009

Etudes récentes concluant à l’absence d’apport TRD 4G par rapport aux TDR « classiques » pour le diagnostic d’infection VIH

- Malawi, participants=1009, 0/8 PI Agp24 + avec test Combo; 14 FP (Se=0,00%; Sp=98,3%)

Rosenberg NE, JID, 2012;205:528-34

Fiabilité des TRODS

- Très satisfaisants et utiles pour le **diagnostic sérologique de l'infection chronique par le VIH-1 sous-type B** (>3-6 mois après la contamination)
- Mais peu sensibles pour la **détection des primo-infections et des séroconversions** (Taux de reconnaissance de 53 à 76% sur échantillons de séroconversion (≠EIA 4eme génération : 74-96%))
- Quelques limites sur les **variants VIH non B**
- **Moindre sensibilité sur sang total** (l'hémolyse des GR gêne la réaction Ag-AC; 1 ml de ST=50% d'AC en moins qu'1 ml de plasma) et **sur salive** (taux d'AC 100 à 1000 fois inférieur à celui du plasma): surtout lorsque les AC sont peu abondants (taux élevé de Faux négatifs et de Faux positifs sur la salive)
- **Lecture subjective**=>Nécessité de formation du personnel pour l'interprétation: Taux d'erreurs: 2.1% (personnel formé) vs 4.6% (personnel non formé)¹

Suivi Sérologique après AES

Sujet exposé: Sérologie VIH dans les 7 jours suivant l'exposition

Si sujet source séronégatif: pas de surveillance ultérieure sauf si suspicion de primo-infection VIH chez le sujet source (faire Ag p24 ou CV plasmatique VIH chez le sujet source et contrôles sérologiques chez le sujet exposé comme ci-dessous)

Si sujet source VIH+ ou de statut inconnu:

En l'absence de TPE: Sérologie à S6

En présence de TPE: Sérologie à M2 (soit 1 mois après l'arrêt du TRT) et à M4

Si exposition chez un soignant: sérologie à M3 (absence de TPE) ou M4 (présence de TPE)

Si sujet source VIH+ traité: Test génotypique de résistance pour adaptation éventuelle du TPE initialement prescrit au sujet exposé