



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Mesure de la charge virale (quantification de l'acide ribonucléique) du virus de l'immunodéficience humaine de type 2 (VIH-2)

Validé par le Collège le 16 décembre 2021

Descriptif de la publication

Titre	Mesure de la charge virale (quantification de l'acide ribonucléique) du virus de l'immunodéficience humaine de type 2 (VIH-2)
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Objectif(s)	<ul style="list-style-type: none">– Evaluer l'intérêt diagnostique et pronostique de la mesure de l'ARN VIH-2 (ou charge virale) plasmatique par biologie moléculaire (technique de RT-PCR) du virus VIH-2, second virus après le VIH-1 responsable de l'immunodéficience humaine. Définir l'utilité clinique de cet acte dans les diverses populations concernées en précisant les modalités de sa réalisation (indication, fréquence).– Evaluer l'intérêt diagnostique de la mesure de l'ARN VIH-2 dans le plasma sérial et la fraction finale des spermatozoïdes par biologie moléculaire chez un homme porteur du VIH-2 engagé dans une démarche d'assistance médicale à la procréation (AMP)
Cibles concernées	Assurance maladie, infectiologues, biologistes virologues, patients
Demandeur	Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Coordination : Véronique DAURAT, cheffe de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis Jean DAVID). Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP
Recherche documentaire	D'octobre 2021 à décembre 2021 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 1. Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Estelle DIVOL FABRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs	Véronique DAURAT, cheffe de projet, SEAP sous la responsabilité de Denis Jean DAVID, adjoint au chef de service SEAP
Conflits d'intérêts	NA
Validation	Version du 16 décembre 2021
Actualisation	
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – décembre 2021

Sommaire

1. La demande	4
2. Le contexte de l'évaluation	5
2.1. La pathologie liée au VIH-2	5
2.2. Le dépistage et le diagnostic en France des infections à VIH	7
2.3. La technique de mesure de la quantification virale VIH-2	8
3. Objectifs et méthode de travail	10
3.1. Recherche documentaire	10
3.1.1. Bases automatisées de données bibliographiques	10
3.1.2. Sites Internet	10
3.2. Sélection des publications identifiées par la recherche documentaire	11
3.2.1. Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique	11
3.2.2. Seconde sélection des documents	11
4. Résultats de l'évaluation	12
4.1. Résultats de la recherche documentaire et analyse de la qualité méthodologique des publications	12
4.2. Diagnostic d'un nouveau-né d'une mère infectée par le VIH-2	12
4.3. Place de la mesure de la CV plasmatique lors du diagnostic d'une infection à VIH	14
4.3.1. Primo-infection à VIH	14
4.3.2. Coinfections VIH-1 et VIH-2	15
4.3.3. Bilan paraclinique initial	15
4.4. Suivi virologique de l'infection à VIH-2 (chez l'adolescent et l'adulte)	16
4.4.1. Suivi en l'absence de traitement antirétroviral	16
4.4.2. Suivi sous traitement antirétroviral	16
4.4.2.1. Initiation d'un traitement antirétroviral de VIH-2	17
4.4.2.2. Suivi après la mise sous traitement antirétroviral	18
4.4.3. Suivi des femmes enceintes vivant avec le VIH-2	19
4.5. Mesure de l'ARN VIH-2 dans le plasma sérial et/ou fraction finale des spermatozoïdes	20
5. Conclusion	21
Table des annexes	23
Références bibliographiques	33
Abréviations et acronymes	36

1. La demande

Une saisine a été déposée le 7 octobre 2021 auprès de la HAS par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) pour une évaluation de la demande d'inscription sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) de la quantification, ou charge virale (CV) de l'ARN plasmatique du virus de l'immunodéficience humaine de type 2 (VIH-2).

Cette saisine fait suite à la demande des professionnels concernés par les pathologies liées à l'immunodéficience humaine due aux virus VIH. En effet, en France, la majorité des patients ayant été identifiés comme vivant avec le virus VIH-2 sont inclus depuis 1994 dans une cohorte prospective promue par l'ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales), appelée cohorte CO5 VIH-2 qui devrait se terminer en septembre 2022¹, mais d'ores et déjà, la cohorte a été restructurée par l'ANRS, ce qui a conduit à l'arrêt de la prise en charge financière du suivi des patients dans les centres fermés par le promoteur, dont la quantification de l'ARN-VIH-2 plasmatique qui est utilisée pour surveiller l'évolution de la pathologie. Or, comme cet examen n'est pas inscrit sur la NABM, à l'opposé de la quantification de l'ARN VIH-1 remboursée depuis 1997 (code NABM : 4122, libellé « génome (ARN) VIH-1 : charge virale ») ; la pertinence de cet acte biologique de quantification de la charge virale (CV) plasmatique du VIH-2, ses indications et modalités de réalisation, sont donc l'objet de la demande d'avis de l'UNCAM auprès de la HAS en vue d'une inscription à la NABM.

De plus, il est apparu en cours d'évaluation que la recherche de l'ARN du VIH-2 dans le plasma sérial et la fraction finale des spermatozoïdes, recherche réalisée dans le cadre d'une demande d'assistance médicale à la procréation (AMP) n'est pas non plus inscrite sur la NABM². En accord avec les professionnels à l'origine de la demande, cet autre acte a donc été également évalué dans cet argumentaire³.

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04658329>.

² L'acte est par contre bien inscrit pour ce qui est du VIH-1, avec le libellé « Génome (ARN) VIH-1 dans plasma sérial et/ou fraction finale des spermatozoïdes » (code : 4128) ; cette inscription faisait suite à une évaluation de la HAS (1).

³ La recherche de l'ADN proviral du VIH-2 n'est également pas inscrite sur la NABM mais cet examen ne faisait pas partie de la demande, et les professionnels à l'origine de la demande n'ont pas souhaité qu'il soit inclus dans l'évaluation.

2. Le contexte de l'évaluation

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus notamment des études épidémiologiques et des revues générales traitant du diagnostic et de la prise en charge des infections à VIH.

2.1. La pathologie liée au VIH-2

Deux types de *Lentivirus* (virus à ARN) appartenant à la famille des *Retroviridae* ont été isolés successivement comme étant responsables de l'immunodéficience humaine, nommés VIH-1 et VIH-2. Le VIH-2 a été séquencé en 1986 : son génome est constitué, comme celui du VIH-1, de deux molécules d'ARN simple brin contenues dans une capsid avec des protéines régulatrices et des enzymes nécessaires à la réplication virale ; cette nucléocapside est entourée de glycoprotéines de surface spécifiques du type VIH-2 (2). L'existence ensuite de nombreux sous-types qui signent la diversité de ces virus a été confirmée : le VIH-2 comporte ainsi neuf sous-types (de A à I), les sous-types B et surtout A sont les plus fréquents. Le virus VIH-2 émanerait du virus simien SIVsmm responsable de l'immunodéficience du singe vert Mangabey (*Cercocebus atys*) vivant dans les forêts de la côte ouest-africaine, du Sénégal à la Côte d'Ivoire notamment, et transmis aux populations locales au cours du XX^{ème} siècle, séparément et possiblement plus précocement que le VIH-1 (3). L'analyse phylogénique tend à prouver que les types A et B du VIH-2 se seraient développés de façon indépendante dans cette aire géographique (4). Le virus VIH-2 est beaucoup plus rare que le VIH-1 et sa répartition géographique montre une concentration en Afrique subsaharienne de l'Ouest : Côte d'Ivoire, Guinée Bissau, Mali, Burkina Faso, Sénégal, Sierra Leone et Gambie, ainsi qu'en l'Angola, dans les îles du Cap Vert et au Mozambique, avec également quelques foyers en Inde et au Brésil. On estime qu'environ 2 millions de personnes vivaient avec ce virus dans le monde, avec une plus forte prévalence en Guinée Bissau, et moins de 1 % des infections à VIH en Europe (3). Du fait des flux migratoires liés au passé colonial, des personnes porteuses du VIH-2 vivent en France métropolitaine et dans les départements français d'Amérique (DFA : Martinique, Guadeloupe, Guyane) : le VIH-2 y est toutefois très minoritaire, avec une population d'environ 1 200 personnes et 40 à 50 nouveaux diagnostics par an, ce qui en 2013 représentait 1,2 % [IC95 % : 0,8-1,6] des découvertes d'infection à VIH (5). En Europe, le deuxième pays où le VIH-2 est également présent de façon non sporadique est le Portugal qui a des liens historiques avec d'autres pays de l'Afrique de l'Ouest : Angola, Cap Vert, Guinée Bissau et Mozambique (3) ; la prévalence du VIH-2 (3,3 % des diagnostics de VIH en 2019) y est plus élevée qu'en France (6). Dans ce pays, il touche plus les femmes qui représentaient vingt des vingt-quatre cas identifiés en 2019 dont dix-huit étaient originaires de Guinée Bissau (7). Pour ce qui est des Etats-Unis d'Amérique (USA), les infections à VIH-2 (seul ou associé au VIH-1) ne concernaient que 0,06 % des cas identifiés entre 2010 et 2017 (8).

En France, un bilan des nouveaux diagnostics d'infection à VIH-2, entre 2003 et 2010, a établi les données suivantes : un âge moyen au diagnostic de 40 ans, concernant autant de femmes que d'hommes, avec 87 % de ces personnes nées en Afrique de l'Ouest, avec contamination par rapports hétérosexuels (98 %) ou homosexuels (1 %), et transfusionnelle par des transfusions sanguines à l'étranger (1 %) (9). Le dépistage avait été induit par des symptômes cliniques pour 25 %, un bilan systématique pour 22 %, ou une exposition récente pour 20 %. Ces diagnostics ont été faits principalement en Ile-de-France (77 %), en Rhône-Alpes et Provence-Alpes-Côte d'Azur (3 % chacun)⁴.

⁴ Il est à noter que la pandémie par l'infection au SARS-CoV-2 (Covid 19) en 2020 et 2021 a été un frein à cette politique de dépistage du VIH selon les professionnels dans une publication de septembre 2021 qui relate que par rapport aux dépistages sanguins

Selon les données issues de la cohorte ANRS CO5 (1 160 personnes incluses, 482 hommes et 678 femmes, données de 2020), le type B du VIH-2 serait majoritaire en France car il est plus présent au Mali, Burkina Fasso, Ghana et en Côte d'Ivoire. Les données permettant de mieux connaître ce virus sont moins nombreuses, compte tenu du plus faible nombre de personnes concernées. Les modes de contamination sont identiques pour les deux virus VIH-1 et VIH-2 : pénétration par voie sexuelle (90 % des cas) ou voie parentérale et transmission materno-fœtale. La dynamique de transmission est plus faible car le taux circulant de virus est plus bas, ainsi que les concentrations mesurées dans les sécrétions génitales (3). Dans la cohorte française, le mode de contamination qui a été le plus souvent retrouvé sont les relations hétérosexuelles.

Les signes pathogéniques et les symptômes évocateurs ne varient guère de ceux d'une infection à VIH-1. L'évolution clinique des personnes VIH-2+ est moins bien connue, encore du fait de sa rareté mais elle se distingue de celles des personnes VIH-1+ car une proportion plus grande (25 à 40 %) n'a pas de virémie détectable (contre 0,15 à 1,5 % pour le VIH-1) dans les premières années de contamination, ce qui n'empêche cependant pas l'évolution vers un SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise). A ce stade du SIDA, la maladie évolue souvent plus rapidement vers la sévérité, l'apparition de pathologies opportunistes (pneumocystose, toxoplasmose, candidose, infection à *Mycobacterium*, à *Cytomégalovirus*, ...) et la mort, sans traitements. Pour les virus VIH, les cellules cibles privilégiées sont les lymphocytes T CD4+, en particulier les CD4 + mémoire et les cellules présentatrices d'antigène dont les macrophages et les cellules dendritiques. Une corrélation avec l'évolution du nombre de lymphocytes T CD4+ a été décrite (seuil de gravité en dessous de 500 CD4+/mm³). Cette problématique dans les infections par le VIH-2 d'un taux plasmatique de virus faible et assez souvent indétectable est important, en particulier chez les femmes désireuses d'avoir un enfant, alors que la transmission mère-enfant semble également plus faible que pour le VIH-1 (3), du fait de cette virémie peu élevée (de quatre à dix fois, selon des auteurs), mais elle existe (1 à 3 %). Le traitement pharmacologique préventif est identique à celui du VIH-1 pour la mère et le nouveau-né (10).

Le virus VIH-2 est naturellement résistant aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) à cause de mutations en position 181 et 188 de la transcriptase inverse, à l'inhibiteur de fusion (enfuvirtide) et présente une sensibilité diminuée à plusieurs inhibiteurs de protéases (IP) à l'exception des molécules darunavir, lopinavir et saquinavir.

Plusieurs auteurs insistent quant aux différences entre les pathologies VIH-1 et VIH-2 : la pathologie VIH-2, beaucoup plus rare, moins bien connue, présente des spécificités au regard du VIH-1 : le patient(e)s concerné(e)s doivent être sensibilisés sur les difficultés du suivi virologique et le choix des traitements antirétroviraux plus restreint qui nécessite lors de son initiation des associations de trithérapie dédiées et une observance complète de la part des patients pour limiter la survenue des résistances au traitement et d'aggravations de la pathologie (4, 11, 12).

Par ailleurs, des doubles séropositivités VIH-1/VIH-2 ont été identifiées pour des personnes vivant ou originaires des pays d'Afrique de l'Ouest où le virus VIH-2 circulait avant que l'épidémie par VIH-1 ne s'installe. La séroprévalence de ces doubles contaminations était de 0,1 % parmi les nouveaux diagnostics d'infection VIH notifiés en France de 2003 à 2012, avec une progression clinique de la double infection décrite comme moins rapide que celle de l'infection par le VIH-1 seul, possiblement liée à une moindre diversité initiale de VIH-1 (9). De même, au Portugal, en 2019, un cas de co-infection VIH-1 et VIH-2 a été relevé sur 735 diagnostics (0,14 %) (6, 7).

attendus entre mars 2020 et avril 2021, un déficit de 16 % est rapporté. Les nouvelles initiations de traitement ont parallèlement baissé de près de 20 % de mars 2020 à avril 2021.

2.2. Le dépistage et le diagnostic en France des infections à VIH

Selon l'Agence nationale de santé publique⁵, 6 200 personnes avaient découvert leur séropositivité au VIH en 2018 ; avec 29 % correspondant à un stade avancé de la pathologie. Les recommandations de la HAS de mars 2017 relatives à la « Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France » ont actualisé la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France (13).

Ces recommandations confirmaient les précédentes de 2009 (14) sur la proposition d'un dépistage en France des infections à VIH pour l'ensemble de la population générale âgée de 15 à 70 ans « au moins une fois dans la vie » lors d'un recours aux soins, en dehors de toute notion d'exposition à un risque de contamination par le VIH (dépistage universel). De plus, avec le constat d'une épidémie qui demeure cachée, elles ont défini de nouvelles priorités en exposant que :

- « la priorité doit être accordée au dépistage de l'infection à VIH au sein des populations clés (les plus à risque vis-à-vis de l'infection VIH). Il convient ainsi de renforcer la fréquence du dépistage dans ces populations : tous les ans chez les personnes originaires de zones de forte prévalence de l'infection à VIH, notamment d'Afrique subsaharienne et des Caraïbes ;
- cette proposition de dépistage doit être principalement orientée en fonction de l'incidence de l'infection à VIH et de la prévalence de l'infection non diagnostiquée plus élevées dans certaines régions (IDF, PACA, départements français d'Amérique « DFA ») ainsi que chez les hommes, qui ont un moindre recours au système de soins que les femmes ;
- un test de dépistage de l'infection à VIH doit par ailleurs être systématiquement proposé dans différentes circonstances : diagnostic d'une IST, d'une hépatite B ou C, diagnostic de tuberculose, grossesse ou projet de grossesse, viol, prescription d'une contraception ou IVG, incarcération ;
- les structures associatives doivent poursuivre leurs actions de dépistage par test rapide d'orientation diagnostique (TROD) hors les murs et dans les centres spécifiquement orientés vers les populations clés. Le développement du dépistage auprès des HSH et des personnes originaires de zones de forte prévalence, notamment d'Afrique subsaharienne et des Caraïbes, doit être renforcé ».

Les recommandations ajoutent que la diversité des tests proposés – technique ELISA de 4^e génération, test rapide d'orientation diagnostique (TROD) réalisable par du personnel formé mais pas nécessairement paramédical, autotest de dépistage de l'infection à VIH (ADVIH) vendu en pharmacie - permet un accès individualisé au dépistage et une adaptation de l'offre aux populations à cibler de façon prioritaire. La combinaison de ces outils est par ailleurs souhaitable dans une démarche régulière de dépistage au sein des populations clés. Tout résultat positif d'un TROD ou autotest doit être confirmé par un test reposant sur des techniques de laboratoires standardisées (Elisa de 4^e génération).

Les recommandations de bonnes pratiques (RBP) françaises intitulées « Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat », sous l'égide du Conseil national du SIDA et des hépatites virales et l'ANRS Maladies infectieuses émergentes, sont regroupées dans le « Rapport Morlat » d'avril 2018 et ont complété et précisé l'avis de la HAS de 2017 (15) comme suit :

Le diagnostic des infections VIH est biologique et se fait en deux temps :

- 1/ un test sérologique de type ELISA de 4^{ème} génération [combinant la recherche des anticorps IgM et IgG anti-VIH-1 et VIH-2 et de l'antigène p24 (protéine de la capsid virale du VIH-1 dont la détection signe une infection VIH-1 récente)] ;

⁵ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida>.

- 2/ en cas de positivité, confirmation par un test en Western Blot ou ImmunoBlot sur le même échantillon permettant de différencier le VIH-2 du VIH-1 par la détection d'anticorps dirigés contre la glycoprotéine transmembranaire propre à chaque virus.

Si le résultat de cette analyse de confirmation est négatif ou douteux (possible primo-infection au stade de pré-séroconversion), il est nécessaire de réaliser un test sur le même échantillon sanguin permettant de mettre en évidence des composants du virus, soit une détection de l'antigène p24 du VIH-1 avec un seuil de détection équivalent à celui du test Elisa combiné utilisé (minimum deux unités internationales par millilitre), confirmée par un test de neutralisation en cas de positivité, soit une recherche d'ARN viral plasmatique du VIH-1.

Un second prélèvement sanguin est légalement exigé avant de rendre les résultats d'un diagnostic positif à une personne, ceci afin d'éviter les erreurs d'identification : un nouveau test ELISA de 4^e génération est alors pratiqué, dont les résultats doivent être concordants avec les premiers.

Lorsque le diagnostic a été établi et le type confirmé par les tests sérologiques, quel que soit le type viral, une mesure de l'ARN VIH plasmatique par biologie moléculaire est réalisée et cette valeur de la CV plasmatique oriente les modalités de prise en charge et de suivi (2). Les RBP françaises soulignent : « Il est recommandé de s'assurer que la différenciation entre VIH-1 et VIH-2 a été correctement effectuée au moment du diagnostic de séropositivité VIH. Cela est indispensable afin d'utiliser les tests de suivi virologique appropriés et spécifiques, et de choisir un traitement adapté ». (11).

2.3. La technique de mesure de la quantification virale VIH-2

Le test de biologie médicale de détection et de quantification mesurant le nombre de virus (ARN viral) VIH-2 présent dans le sang (quantification de l'ARN-VIH-2 plasmatique) est effectué à l'aide de techniques de transcription inverse (de l'ARN en ADN complémentaire), suivie d'une amplification par réaction en chaîne par polymérase (ou RT-PCR, pour *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*). Le résultat est rendu en nombre de copies par ml de plasma (16).

Basée sur une technologie identique à celle de quantification de l'ARN-VIH-1 plasmatique, la mesure de la CV plasmatique de l'ARN VIH-2 nécessite du matériel moléculaire spécifique et n'est réalisée, du fait de la rareté de la pathologie dans les divers pays, que dans peu de laboratoires spécialisés (17). Peu de kits par technique RT-PCR ont été commercialisés, et aux Etats-Unis aucun ne dispose *a priori* d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par la FDA (*Food and Drug administration*), alors que seuls deux laboratoires hospitalo-universitaires à Washington et à New-York effectuent les dosages par technique « maison », avec un test spécifique au VIH-2 (12). Dans les pays européens prenant en charge des personnes vivant avec un VIH-2, peu nombreuses, une spécialisation dans la réalisation des tests virologiques du VIH-2 est aussi la règle, dans le but de garantir la qualité des tests réalisés (18).

En France, une étude de validation d'un test de quantification de l'ARN-VIH-2 plasmatique a été financée en 2014 par l'ANRS et menée conjointement dans trois laboratoires de virologie différents appartenant au réseau de l'Action coordonnée AC11, sur un échantillon de 100 patients inclus dans la cohorte ANRS CO5, dont 51 % étaient sous traitement antirétroviral : 38 patients infectés par le sous-type A, 50 par le sous-type B, et un par le sous-type H (onze échantillons de sous-type non défini) (19). L'ARN viral a été extrait à partir de 200 µL de plasma après prélèvement sanguin sur EDTA (Ethylène diamine tétra-acétique). L'étude, qui a comparé ce test basé sur une technologie TaqMan RT-PCR à un test RT-PCR « maison » utilisé précédemment dans ces laboratoires pour les patients VIH-2 pris comme référence, a inclus des échantillons plasmatiques de contrôles VIH négatifs ou VIH-1+. Les performances rapportées du nouveau test sont : une spécificité analytique de 100 %, des coefficients de variations de mesure de la CV faibles entre les trois laboratoires (de 0,54 % à 1,61 % à 4 log₁₀ cp/ml

et de 7,24 % à 14,3 % à 2 log₁₀ cp/ml) ; le nouveau test présente une limite de détection de l'ARN viral plus basse (40 cp/ml en cas d'extraction automatisée de l'ARN viral et de 50 cp/ml lors d'extraction manuelle, optimisé à 10 cp/mL), améliorant la sensibilité analytique, avec quantification de la CV pour dix-sept des 39 patients à CV indétectable avec le test de référence dont le seuil de détection était de 100 copies/ mL. Toutefois, si une homogénéité de mesures est retrouvée pour les échantillons de sous-type A entre les deux tests, une plus grande hétérogénéité demeure la règle pour les échantillons de sous-groupe B. Les auteurs précisent que les conditions de réalisation simples de ce test permettent une utilisation dans les pays à ressources plus limitées.

Selon le dossier de demande déposée à la HAS pour cette évaluation, ce test RT-PCR en temps réel validé est maintenant fourni par un industriel Biocentric (Bandol, France) sous le nom GENERIC HIV-2 Charge Virale, et les mesures de CV plasmatique du VIH-2 sont réalisées actuellement dans quatre laboratoires spécialisés, sur des sites hospitalo-universitaires répartis sur le territoire métropolitain [CHU de Paris (AP-HP) à l'hôpital Bichat, CHU de Rennes, CHU de Rouen, CHU de Toulouse].

En France, le Centre National de Référence du VIH (CNR VIH)⁶ indique que le prélèvement d'un échantillon de 1,5 ml de sang veineux est nécessaire pour la mesure d'ARN VIH (1 ou 2) sur plasma ; peuvent être transmis au laboratoire de dosage soit un tube EDTA de sang total acheminé entre 2 et 25°C, 6 heures maximum après le prélèvement, soit un tube de plasma congelé à -20°C. Le stockage des échantillons se fait à -80°C (à défaut à -20°C) dans l'attente de la réalisation du test.

Les RBP françaises explicitent que « La signification de la valeur de la charge virale VIH-2 est bien différente de celle du VIH-1 : en effet, elle est bien moins souvent détectable et moins élevée » (11). Les experts anglais expliquent la difficulté à mesurer la CV du sous-type B par une variabilité plus grande du génome viral, y compris pour les sites cibles de la RT-PCR, qui induit une sous-estimation de la CV et probablement les discordances entre progression clinique et CV (20).

En ce qui concerne la mesure de la CV du VIH dans le cadre d'une démarche d'AMP, une préparation des fractions du sperme, préalable à la technique de RT-PCR, est nécessaire : après liquéfaction, seront fractionnés le plasma séminal et une fraction cellulaire qui contiendra au final les spermatozoïdes purifiés constituant la fraction finale (1). Une nouvelle étape d'extraction d'acide nucléique en sus de l'étape de lyse peut permettre de supprimer les inhibiteurs de la réaction de PCR présents dans le plasma séminal.

Par ailleurs, la recherche et quantification de l'ADN proviral (ADN VIH-2) dans les cellules sanguines mononuclées est une autre technique de détection du VIH-2. En effet, après pénétration, la réplication virale se fait à l'intérieur d'une cellule, grâce à la transcription en ADN bicaténaire par la transcriptase inverse puis intégration de cet ADN proviral dans le génome de la cellule hôte ; cette recherche est analytiquement plus sensible. Ce test est utile lorsque la CV plasmatique est indétectable, et spécialement chez les nouveau-nés. Une autre étude de la même équipe française, publiée en 2017, a validé un test PCR en temps réel de quantification de l'ADN intracellulaire du VIH-2 sur un échantillon de sang total de 63 patients inclus dans la cohorte ANRS CO5 (35 patients infectés par le sous-type A et 28 par le sous-type B) dans les trois mêmes laboratoires de virologie (21). Une spécificité analytique de 100 % est rapportée.

6 <https://www.chu-tours.fr/etre-soigne-et-rendre-visite-a-un-patient/joindre-le-chru/liste-des-services/centre-national-de-referance-du-vih-cnr-vih/>. Pour la période 2017-2021, le CNR VIH est composé de trois laboratoires. Le laboratoire coordonnateur est situé à l'APHP (laboratoire de Virologie, Hôpital St-Louis, associé au laboratoire de Virologie de l'Hôpital Bichat-Claude Bernard qui prend en charge les aspects liés au VIH-2 et à la résistance du VIH aux antirétroviraux).

3. Objectifs et méthode de travail

Conformément à la méthode d'évaluation adoptée par la HAS le 10 novembre 2021, la méthode retenue pour le traitement de la saisine se compose des points suivants :

- recherche systématique et analyse critique de la littérature synthétique incluant les rapports d'évaluation technologique (HTA), les RBP et les revues systématiques de la littérature avec ou sans méta-analyse ;
- compilation de ces éléments dans un argumentaire court, soumis directement au Collège de la HAS pour validation.

Dans le cadre de cette évaluation, l'objectif est d'évaluer l'utilité clinique de la quantification de l'ARN VIH-2 (plasma sanguin et sperme) par RT-PCR dans les situations suivantes :

- à visée diagnostique dans des situations particulières lorsque le diagnostic sérologique est non contributif (primo-infection, nouveau-né et nourrisson) ou indique une suspicion de co-infection VIH-1 et VIH-2 ;
- à visée pronostique, lors des différentes étapes du suivi des personnes adultes (et adolescents) vivant avec le VIH-2, notamment pour l'instauration d'un traitement antirétroviral, le suivi sous traitement antirétroviral, en cas de grossesse, de désir d'enfant (CV dans le plasma séminal / spermatozoïdes), en précisant la fréquence de cette mesure de CV.

3.1. Recherche documentaire

3.1.1. Bases automatisées de données bibliographiques

Une recherche systématique de la littérature synthétique a été menée, limitée aux publications en langues anglaise et française.

Les bases automatisées suivantes ont été interrogées sur la période de janvier 2011 à octobre 2021 :

- pour la littérature internationale : les bases de données *Medline* et *Embase* ;
- la *Cochrane Library*.

Puis une veille bibliographique mensuelle a été mise en place jusqu'en décembre 2021. La stratégie de recherche dans ces bases de données est détaillée dans l'Annexe 1.

Le nombre total de références ainsi obtenues est de 47.

3.1.2. Sites Internet

La liste des sites consultés est présentée en Annexe 1.

Ont été systématiquement recherchés dans ces sites les revues systématiques, les méta-analyses, les rapports d'évaluation de technologie de santé et les RBP publiées par ces différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, Ministère de la santé, ...), y compris espagnols et portugais.

Les sites Internet ont été interrogés en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche avec les mots-clés suivants : HIV, HIV-2.

Cette recherche a permis d'identifier dix-neuf documents.

Une recherche manuelle dans les références des publications analysées a complété la recherche systématique et identifié trois documents supplémentaires.

3.2. Sélection des publications identifiées par la recherche documentaire

3.2.1. Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

La recherche bibliographique présentée ci-dessus a identifié 69 documents au total.

Une analyse des titres et résumés a permis la réalisation d'une première exclusion sur les critères suivants :

- articles hors sujet ;
- revues générales, articles non originaux, présentations en congrès, éditoriaux.

À l'issue de cette première sélection, 25 documents ont été retenus.

3.2.2. Seconde sélection des documents

Toutes les publications relatives au dépistage, au diagnostic et à la prise en charge des infections dues au VIH n'abordant pas précisément le diagnostic, la prise en charge et le suivi virologique des personnes vivant avec le virus VIH-2 ont été exclues.

Une lecture exhaustive a écarté :

- des RBP ne traitant que du dépistage du VIH-1 (22) et du diagnostic sérologique (23), ou de la mesure de la CV du VIH-1 et du traitement des pathologies VIH (24) ; ou uniquement des tests de dépistage et diagnostic dans des conditions de soins différentes (pays à faibles revenus) (25) ; ou évaluant principalement les conditions de réalisation des mesures de CV (26, 27) ;
- une revue systématique avec méta-analyse évaluant les tests rapides (*Point of care test*, POC) par RT-PCR de détection des infections à VIH-1 et VIH-2 chez les nourrissons des pays à forte prévalence mais à faibles revenus (28).

Cette seconde sélection a abouti à retenir *in fine* quatorze RBP mais aucune méta-analyse ni rapport d'évaluation technologique.

Ces RBP élaborées dans cinq pays et par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) traitent du diagnostic de la pathologie VIH-2 et de l'utilité clinique de son utilisation dans le suivi de la pathologie dans différentes sous-populations ; parmi ces quatorze RBP, certaines émanent des mêmes sociétés savantes ou organismes mais n'abordent qu'une des questions du champ de l'évaluation⁷.

⁷ Ainsi, au sein d'un corpus de RBP émis par un organisme, si des recommandations ont été établies par un groupe d'experts pour une thématique spécifique et font l'objet d'une actualisation individualisée, elles sont identifiées et référencées isolément dans cet argumentaire. Ainsi, pour les RBP françaises, quatre chapitres différents sont individualisés dans cet argumentaire.

4. Résultats de l'évaluation

4.1. Résultats de la recherche documentaire et analyse de la qualité méthodologique des publications

Seules des RBP, au nombre de quatorze, ont été retenues.

Ces RBP présentent une méthode structurée d'élaboration et de gradation de chaque recommandation (notamment le système de gradation GRADE⁸ (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) ainsi qu'une méthode de prévention des conflits d'intérêt des experts participant à l'élaboration des recommandations (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** en annexes).

Toutefois, concernant la pathologie VIH-2 pour laquelle peu de données sont disponibles, il est expliqué dans la plupart de ces RBP qu'il n'existe pas d'essais cliniques et d'autres études comparatives pour permettre de grader avec un niveau de preuve élevé les RBP qui sont donc émises par les experts ayant élaboré les RBP. A noter également que de nombreux éléments de recommandation sont faits par analogie avec les données obtenues par des recherches cliniques portant sur le VIH-1.

4.2. Diagnostic d'un nouveau-né d'une mère infectée par le VIH-2

Pour rappel, le diagnostic d'une infection VIH chez un nouveau-né et un nourrisson de moins de 18 mois repose sur la seule détection du virus puisque les anticorps maternels persistent dans l'organisme jusqu'à cet âge. Ainsi, l'OMS a émis des recommandations au plan mondial concernant le diagnostic des infections VIH des nouveau-nés et nourrissons (29) comme suit :

- « Tous les nouveau-nés exposés au VIH (*in utero* et/ou à l'accouchement) devraient avoir un test virologique (ARN plasmatique) à 4-6 semaines de vie et à défaut, au plus tôt afin d'initier le cas échéant le traitement antirétroviral immédiatement et prévenir la morbidité et la mortalité ;
- Chez les nourrissons présentant un premier test virologique positif, il est recommandé que le traitement antirétroviral soit débuté sans délai en même temps que le prélèvement d'un deuxième échantillon pour confirmer le résultat du premier test virologique positif. L'initiation immédiate du traitement sauve des vies et ne doit pas être retardée en attendant les résultats du test de confirmation ;
- Il est recommandé que les nourrissons exposés au VIH qui sont en bonne santé aient une sérologie VIH vers l'âge de neuf mois (ou au moment de la dernière visite de vaccination). En cas de tests sérologiques positifs un test virologique doit être entrepris pour identifier l'infection à VIH et la nécessité de la mise en route d'un traitement antirétroviral ».

Trois RBP élaborées sur le sujet de la transmission mère-enfant, périnatale ou postnatale des infections VIH, abordent la spécificité de l'infection à VIH-2 : en France (10), au Royaume-Uni (20) et aux Etats-Unis (8).

Les RBP françaises et américaines exposent que le diagnostic précoce pour le nouveau-né est basé sur la détection du génome viral et qu'il peut être fait par PCR ARN VIH-2 ou par PCR ADN VIH-2 (laboratoires spécialisés) (8, 10). Les experts américains suspectent que les taux plasmatiques de CV puissent être affectés par l'utilisation d'antirétroviraux chez la mère ou le nouveau-né, alors que les taux intracellulaires d'ADN proviral ne le seraient pas et seraient plus exacts pour évaluer la virulence de la pathologie.

⁸ <https://training.cochrane.org/grade-approach>.

Face à une infection maternelle à VIH-2, les modalités de prescription des tests virologiques à visée diagnostique sont les mêmes que celles décrites pour VIH-1 dans les trois RBP :

- En France, le schéma préconisé est de rechercher le virus à la naissance (entre J0 et J3), à 1, 3 et 6 mois de vie ; en cas de résultat positif, celui-ci doit être immédiatement contrôlé sans attendre l'échéance suivante (10). Est soulignée la nécessité de deux prélèvements avec deux examens PCR négatifs après l'âge d'un mois, dont un au moins un mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant pour affirmer une non-infection. Lors d'un traitement prophylactique par multithérapie (mère en primo-infection ou à CV élevée) : il faut dans ce cas deux prélèvements négatifs après la période de traitement pour considérer définitivement un enfant comme non infecté, quel que soit le test virologique utilisé (ARN ou ADN proviral) ;
- Au Royaume-Uni, la mesure de la CV est préconisée pendant les 48 premières heures de vie et à la sortie de l'établissement de santé, à 6 semaines (ou au moins 2 semaines après la fin de la prophylaxie), à 12 semaines (ou au moins 8 semaines après la fin de la prophylaxie) et dans d'autres circonstances (à 2 semaines si le risque de transmission était élevé) ;
- Aux Etats-Unis, le schéma temporel de mesure de la CV plasmatique recommandé est proche des deux exposés précédemment, avec le même principe de répétition de mesures pour infirmer ou confirmer une transmission virale par deux mesures consécutives avec résultats identiques (8). Enfin, les experts indiquent que chez les nourrissons exposés ayant un taux d'anticorps positifs entre 18 à 24 mois avec la persistance possible d'anticorps maternels, un dosage de CV plasmatique validera définitivement le statut de l'enfant vis-à-vis de l'infection (30).

Par ailleurs, l'allaitement maternel est fortement déconseillé aux mères vivant avec le VIH selon les RBP américaines comme françaises ; ces dernières précisent qu'en cas d'allaitement d'une femme VIH-2, pour un enfant âgé de moins 18 mois ayant une sérologie VIH positive, une recherche de virus (CV plasmatique et si indétectable ADN proviral) permettra de poser le diagnostic dans cette situation de risque de transmission postnatale. Les RBP anglaises recommandent de mesurer la CV plasmatique de la mère et de l'enfant mensuellement, et jusqu'à 2 mois après la fin de l'allaitement (20), alors que les RBP américaines indiquent de poursuivre le suivi 3 et 6 mois après la fin de l'allaitement (8).

Chez le nouveau-né ou le nourrisson de moins de 18 mois exposé au risque de contracter le VIH-2 de sa mère (exposition in utero, lors de l'accouchement et/ou lors d'un éventuel allaitement), les trois RBP analysées retiennent la recherche directe du VIH-2 comme seul test diagnostique. La mesure de la CV plasmatique doit être effectuée à la naissance, puis régulièrement entre une fois par mois et une fois par trimestre. La fréquence des mesures et la date de leur arrêt dépendent du traitement prophylactique prescrit et d'un éventuel allaitement. Deux tests concordants sur deux échantillons consécutifs sont nécessaires pour valider le diagnostic d'infection ou de non-infection après la fin de la prophylaxie.

4.3. Place de la mesure de la CV plasmatique lors du diagnostic d'une infection à VIH

4.3.1. Primo-infection à VIH

La période constituée des douze premières semaines après la contamination virale est nommée primo-infection à VIH, période pendant laquelle les activités immunes et virales dans l'organisme peuvent être élevées. Les primo-infections à VIH-2 sont exceptionnelles en France.

Quatre des RBP retenues exposent le problème de la distinction du type de VIH responsable de l'immunodéficience humaine lorsque le diagnostic sérologique initial discriminant est non conclusif.

- La recommandation de l'OMS de 2019 sur le dépistage du virus VIH au plan mondial ne détaille pas les techniques de recherche directe des virus VIH, puisque le dépistage est basé sur les tests sérologiques. Elle considère toutefois que dans les contextes et zones où la présence du VIH-2 est documentée, des tests supplémentaires appropriés doivent être effectués pour finaliser le diagnostic, dont des tests sérologiques spécifiques du VIH-1 et du VIH-2 et des techniques de virologie afin de confirmer le type viral VIH-2 ou une co-infection (29).
- En cas de suspicion de primo-infection à VIH, les RBP françaises préconisent un diagnostic virologique de recherche d'ARN viral plasmatique comme suit : « Devant tout syndrome infectieux aigu compatible avec une primo-infection par le VIH, il convient d'insister sur la nécessité de réaliser d'emblée la recherche de l'ARN VIH plasmatique (CV) associée à un test sérologique VIH combiné (détection de l'antigène p24 et des anticorps spécifiques à chacun des deux virus mais souvent négative ou non conclusive à ce stade précoce) (15). Les RBP ajoutent que dans les rares cas de diagnostic de primo-infection à VIH-2, la CV ARN VIH-2 est très élevée, autour de 1 million de copies/mL, et qu'il convient de débiter le traitement afin de limiter les réservoirs de virus (11).
- En cas de suspicion d'une infection VIH aiguë⁹ ou datant de moins de 3 mois, avec un contexte d'une possible contamination à VIH-2 et lorsqu'une recherche d'anticorps spécifiques est négative, les RBP anglaises préconisent fortement de refaire cette sérologie à 6 semaines et à 3 mois avec en parallèle une mesure de l'ARN VIH-2 plasmatique, voire, si elle est indétectable, de la mesure de l'ADN VIH-2 proviral (4). Elles mentionnent également la collaboration européenne existante avec les équipes françaises spécialisées pour la réalisation et l'interprétation de ces tests.
- Aux Etats-Unis, un logigramme décisionnel a été établi à l'intention des biologistes pour réaliser un diagnostic différentiel d'une infection VIH (31). En cas de tests sérologiques discordants de façon répétée (anticorps VIH-2 indéterminés), des tests virologiques sont nécessaires avec en premier un test ciblant l'ARN du VIH-1 : s'il est positif, il est considéré qu'il s'agit d'une primo-infection VIH-1. Toutefois, si celui-ci est négatif, des tests de biologie moléculaire ciblant le VIH-2 sont recommandés, et ceux-ci sont réalisés dans quelques centres spécialisés, par des techniques PCR « maison », avec seuils de détection différents (12).

⁹ Également désignée par le terme « primo-infection à VIH » ou « syndrome rétroviral aigu », c'est-à-dire le stade initial de l'infection jusqu'à ce que le corps ait produit une quantité d'anticorps anti-VIH détectable par les tests sérologiques de dépistage (déf. OMS 2019).

Au total, selon ces RBP, la mesure de la CV plasmatique du VIH-1 est à réaliser d'emblée devant tout syndrome infectieux aigu compatible avec une primo-infection par le VIH ; elles ajoutent que la mesure de la CV plasmatique du VIH-2 est aussi à réaliser dans un contexte d'une possible contamination par le VIH-2.

4.3.2. Coinfections VIH-1 et VIH-2

Bien que de tels cas soient très rares selon les études épidémiologiques émanant de plusieurs pays, (de l'ordre de 0,1 % à 0,2 %), trois RBP incitent à la vigilance pour ne pas les méconnaître et préconisent une confirmation du diagnostic sérologique par une recherche de l'ARN VIH-2 :

- Les RBP françaises indiquent ainsi que si la différenciation entre infection VIH-1 et VIH-2 est effectuée par des tests sérologiques utilisant des peptides synthétiques spécifiques de types, les doubles infections ne peuvent être affirmées qu'après la mise en évidence des génomes des deux types VIH par biologie moléculaire (ARN plasmatique et ADN proviral intracellulaire en cas de CV plasmatique indétectable) dans des laboratoires spécialisés (11). Elles précisent que sans ces précautions, l'évolution de l'infection par VIH-2 risque de ne pas être contrôlée en cas de traitements non optimaux pour ce virus, avec possible sélection de mutations de résistance, particulièrement préoccupantes en raison du nombre limité d'options thérapeutiques disponibles pour le VIH-2. De plus, la prise en charge thérapeutique des authentiques doubles infections doit prendre en compte les particularités de l'infection par VIH-2 et impose un suivi des CV tant VIH-1 que VIH-2, avec l'objectif d'obtenir et de vérifier l'indétectabilité de l'ARN plasmatique des deux virus (11).
- Les RBP américaines envisagent également la possibilité de co-infections VIH-1 et VIH-2, rares, à identifier, en complément des tests de routine par la mesure de l'ARN VIH-2 plasmatique et/ou de l'ADN proviral VIH-2 (12, 31).
- Les RBP anglaises présentent la situation de diagnostic initial d'infection à VIH-1 d'une personne dont le taux de CD4+ chute, alors que l'ARN VIH-1 est indétectable en l'absence de traitement antirétroviral : une recherche d'infection conjointe à VIH-2 doit être conduite par sérologie et quantification virale plasmatique VIH-2 répétée (avis d'experts) (4). Elles ajoutent que des vérifications similaires doivent être prises en cas de diagnostic initial VIH-2 avec CV VIH-2 indétectable et baisse des CD4, et qu'il convient de prendre en compte la CV et le profil de résistance aux traitements des deux virus pour choisir l'association de trithérapie à débiter.

En cas de co-infection VIH-1 et VIH-2 diagnostiquée par la présence d'Ac dirigés contre chacun ces deux virus, les RBP analysées retiennent alors la mesure de la CV plasmatique du VIH-2 (et du VIH-1) comme test confirmatoire du diagnostic.

Ces RBP précisent que la prise en charge de ces co-infections est plus complexe, avec un traitement instauré dès le diagnostic et des mesures de CV VIH-1 et VIH-2 régulières.

4.3.3. Bilan paraclinique initial

Trois des seize RBP sélectionnées traitent de ce sujet.

Le bilan paraclinique initial d'un adulte ou adolescent dont l'infection par VIH a été établie par les tests immunologiques comprend en France la mesure quantitative de l'ARN VIH plasmatique selon les RBP

en vigueur (rapport Morlat version avril 2018) (cf. chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral » notamment) (32). Il en est de même dans les RBP anglaises (4) et américaines (30).

Dans le diagnostic d'une infection VIH révélée par les tests immunologiques qui ont confirmé le type de virus VIH-2, les RBP préconisent la réalisation d'un test RT-PCR de quantification de la CV plasmatique VIH-2 dans le bilan paraclinique initial car ce test participe à l'évaluation du stade clinique et permet d'orienter la prise en charge thérapeutique.

4.4. Suivi virologique de l'infection à VIH-2 (chez l'adolescent et l'adulte)

Cinq RBP publiées sur cette question, émanant de cinq pays, ont été sélectionnées.

4.4.1. Suivi en l'absence de traitement antirétroviral

Les cinq RBP pointent que la numération des CD4+ doit être faite en parallèle de la CV, du fait d'un virus VIH-2 fréquemment indétectable dans le plasma et de l'histoire naturelle de la pathologie VIH-2 (4, 11, 12, 18, 33).

Chez les patients asymptomatiques non traités, les RBP françaises (11) et anglaises (4) appellent à mesurer la charge virale plasmatique au début de la prise en charge, puis au moins tous les 6 mois.

Ces RBP françaises recommandent également une mesure de CV en cas de progression clinique, avec contrôle de la valeur d'une CV nouvellement détectable sur un deuxième prélèvement à 1 mois d'intervalle (11).

Chez les **patients asymptomatiques non traités**, les RBP analysées retiennent la mesure régulière de la CV plasmatique du VIH-2 ; deux précisent que cette fréquence est semestrielle et une ajoute qu'elle doit être contrôlée en cas de progression clinique et que toute CV détectable nécessite un contrôle à un mois.

4.4.2. Suivi sous traitement antirétroviral

Cinq RBP de portée nationale (en Espagne, France, Grande Bretagne, Portugal et Etats-Unis) et une recommandation de l'OMS décrivent le rôle de la mesure de CV plasmatique relatif à un traitement antirétroviral.

L'OMS a publié en 2016 les « lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH » de façon non spécifique à un type de virus ; leur mise à jour de juillet 2017 (34) sur le « suivi du traitement : mesure sur la CV et numération des CD4 » rapporte notamment :

- la mesure de la CV est la méthode de suivi privilégiée pour déterminer et confirmer un échec thérapeutique ;
- une mesure systématique de la CV doit être effectuée à 6 et à 12 mois après le démarrage du traitement antirétroviral, puis tous les 12 mois ;
- la mesure de la CV offre aux patients l'occasion de comprendre, de contrôler et de se motiver pour respecter le traitement et comprendre leur infection VIH. Les conseils en matière

d'observance doivent expliquer les implications d'une CV détectable ou indétectable, en expliquant qu'une CV indétectable réduit le risque de progression de la maladie et de transmission du VIH.

Les RBP françaises ont fourni les définitions des termes relatifs à l'estimation de l'efficacité d'un traitement antirétroviral issue du suivi par les valeurs de la CV du VIH :

- **la non-réponse au traitement** se définit comme une réduction de la CV de moins de 2 log copies/ml un mois après l'introduction du premier traitement, ou de moins de 1 log un mois après l'introduction d'un traitement d'efficacité suboptimale prescrit en situation d'échec virologique avec multirésistance ;
- **l'échec virologique initial** se définit comme la persistance d'une CV > 50 copies/ml au-delà de 6 mois après l'instauration du traitement. Néanmoins, le délai pour l'obtention d'une CV indétectable est d'autant plus long que la CV à l'instauration du traitement est élevée et dans certaines situations, le délai acceptable pour l'obtention d'une CV indétectable peut être porté à 12 mois, sous réserve d'une CV < 200 copies/ml à 6 mois et d'une cinétique de décroissance régulière ;
- **le rebond virologique** se définit comme une CV > 50 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

4.4.2.1. Initiation d'un traitement antirétroviral de VIH-2

Avec le même objectif visant à encourager l'engagement des personnes vivant avec le VIH-2 dans leur soins comme avec le VIH-1 (4), les RBP anglaises considèrent essentiel de discuter les risques et les bénéfices de la mise sous traitement avec les patients afin qu'ils adhèrent pleinement à la décision (4), comme les RBP françaises qui préconisent de discuter le traitement chez les patients asymptomatiques en cas de CD4 < 500/mm³, [...] ou d'ARN VIH 2 plasmatique détectable [...] (11). Les RBP espagnoles relatent que les principes généraux de mise sous traitement sont similaires pour le VIH-1 et VIH-2 (18). Toutefois, les RBP américaines et portugaises rapportent l'absence d'essais randomisés pour consolider la prise en charge thérapeutique des patients VIH-2 et le moment optimal d'instauration d'un traitement (30, 33).

Nonobstant ces limites, les différences apparaissent minimales entre les cinq RBP nationales qui abordent la mise sous traitement des patients vivant avec le VIH-2 selon des critères virologiques :

- les RBP anglaises préconisent un début de traitement immédiat au diagnostic de co-infection VIH-1 et VIH-2 et en cas de primo-infection à VIH-2 (4), ce contexte de primo-infection à VIH-2 est exceptionnel selon les RBP françaises et avec des CV plasmatiques de l'ordre du million de copies/mL, il induirait une mise sous traitement (11) ;
- les RBP espagnoles (18), pour leur part, préconisent également de débiter un traitement adapté au VIH-2 en cas de diagnostic d'une co-infection VIH-1 et VIH-2, mais plus largement, dès que possible en cas d'infection unique par VIH-2 ; position identique dans les RBP américaines qui précisent qu'il s'agit de prévenir une aggravation de la pathologie et les transmissions et qu'une mesure de la CV doit être effectuée avant la mise sous traitement (12, 30) ;
- de façon différente, les RBP anglaises (4) et les RBP françaises (11) se rejoignent en recommandant fortement de débiter un traitement antirétroviral seulement lorsque la CV VIH-2 est ou devient détectable, alors que les RBP portugaises (33) avancent qu'un traitement antirétroviral chez une personne vivant avec le VIH-2 ne doit être débuté que si la CV plasmatique est supérieure à 100 copies/mL dans deux dosages consécutifs, séparés par un minimum de 4 semaines (ce qui correspond de fait au seuil de détection de certains tests ANR VIH-2).

4.4.2.2. Suivi après la mise sous traitement antirétroviral

Les cinq mêmes RBP indiquent un suivi par la mesure de la CV plasmatique, régulièrement répétée, une fois le traitement instauré.

Les RBP anglaises (4) et françaises (11) préconisent chez les patients VIH-2 traités, l'utilisation d'un test ARN VIH-2 :

- lorsque la CV plasmatique était détectable à la mise sous traitement, à 1, 3 et 6 mois après l'initiation ou le changement d'un traitement antirétroviral ;
- lorsque la CV était indétectable à la mise sous traitement, uniquement à 1 et 6 mois.

Pour la suite du contrôle virologique sous traitement, les RBP françaises énoncent une mesure de la CV plasmatique :

- tous les 3 mois si le nombre de CD4 est inférieur à 200/mm³ ;
- tous les 6 mois s'il est supérieur à 500/mm³ ;
- tous les 3 à 6 mois en fonction de l'observance et des comorbidités, s'il est compris entre 200 et 500 CD4/mm³ ainsi qu'en cas de progression clinique.

Les RBP américaines ajoutent que sous traitement, il convient de contrôler régulièrement à la fois la virémie VIH-2 et le taux de CD4 car une progression de la maladie peut survenir avec une CV plasmatique indétectable, ce qui n'est pas habituel avec le VIH-1 (30).

Les RBP portugaises et espagnoles sont moins précises pour le suivi virologique de patients VIH-2 traités ; en Espagne, du fait d'absence d'organisation au niveau national et de tests commerciaux, les RBP prônent une surveillance clinique et une numération des CD4 tous les 6 à 12 mois et, si disponible, une CV plasmatique du VIH-2 (18).

Echec virologique sous traitement

Selon les cinq RBP, un échec virologique, détecté grâce à la réalisation de ces CV VIH-2 régulières, doit conduire à mettre en place une nouvelle association thérapeutique à la lumière des données de génotypage de résistance issues de laboratoires spécialisés (4, 11, 18), en lien avec un expert dans le suivi des pathologies à VIH-2 (12). Les RBP portugaises précisent que par rapport à l'infection par le VIH-1, la CV est environ 2-3 log plus faible et qu'une valeur de CV confirmée > 50 copies/mL est un signe d'échec virologique (33).

Echappement virologique sous traitement

Deux RBP (anglaises et françaises) expliquent que si la CV devenue indétectable après mise sous traitement antirétroviral, redevient détectable, il convient de répéter la mesure de CV pour avoir la certitude de l'échappement (4). Si l'échappement est confirmé, le clinicien doit revoir la stratégie médicamenteuse en recherchant l'émergence et la nature de résistance par des tests génotypiques de résistance du VIH-2 (11).

Les RBP analysées sont convergentes sur l'utilité clinique de la mesure de la CV du VIH-2 pour décider de l'instauration d'un traitement antirétroviral puis, pour suivre l'efficacité de ce traitement à contrôler l'infection, avec un test un mois après l'initiation du traitement et ensuite au moins tous les 6 mois, voire tous les 3 mois selon les critères biologiques dont le taux de CD4. Elles précisent que toute valeur de CV détectable doit être vérifiée sur un deuxième prélèvement.

4.4.3. Suivi des femmes enceintes vivant avec le VIH-2

Selon les trois RBP retenues traitant le sujet, la prise en charge d'une femme enceinte porteuse du VIH-2, comme celle de son nouveau-né, est similaire à celle d'une femme enceinte vivant avec le VIH-1 (10), alors que le risque de transmission est considéré comme plus faible que pour une infection à VIH-1 (8), de l'ordre de 0,6 à 4 % selon les experts britanniques (20) pour qui la spécificité de la situation conduit à considérer que le suivi d'une femme vivant avec le VIH-2, enceinte, est du ressort d'un spécialiste du VIH-2.

Ces trois RBP sont convergentes en matière de surveillance par les mesures virologiques au cours de la grossesse et pour l'accouchement. Elles indiquent que :

- la mise sous traitement antirétroviral est la règle en cas de grossesse, et la CV mesurée en début déterminera si le traitement antirétroviral à administrer est une monothérapie ou une association de plusieurs classes, en tenant compte du profil de sécurité de chaque molécule vis-à-vis de la grossesse (10). Le choix d'un traitement de mono- ou trithérapie d'une femme avec une CV indétectable est débattu par les RBP françaises, britanniques et américaines faute de données probantes, mais l'intérêt premier est d'éviter une remontée de la CV en fin de grossesse qui augmenterait le risque de transmission à l'enfant (4) ;
- ces RBP recommandent de mesurer la CV, 2 à 4 semaines après l'instauration d'un traitement, puis mensuellement en France (10), ou au moins une fois par trimestre en Grande Bretagne comme aux Etats-Unis (8, 20), autour de 36 semaines et à l'accouchement. Si la CV n'est pas indétectable sous traitement, cet échec virologique doit conduire à mettre en place diverses mesures préventives de transmission mère-enfant ;
- en cas de prise en charge tardive d'une femme infectée par un VIH, l'objectif est de réduire la CV au maximum, mais si le contrôle virologique n'est pas satisfaisant, cela conduira à programmer une césarienne avec perfusion de zidovudine ;
- lorsque la CV maternelle reste > 50 copies/mL autour de 36 SA, le suivi ultérieur de la charge virale doit être rapproché et les indications de la césarienne, la perfusion de zidovudine et l'intensification de la prophylaxie néonatale seront à discuter selon le niveau et l'évolution de la charge virale.

La CV maternelle à l'accouchement ou juste avant va induire les choix de mise au monde du nouveau-né, accouchement qui représente un haut risque de contamination du nouveau-né :

- le mode d'accouchement est déterminé par la charge virale à 36 semaines d'aménorrhée, sous traitement antirétroviral dans les RBP anglaises (20), et entre 34 et 36 semaines dans les RBP françaises et américaines ;
- un accouchement par voie basse est possible, en l'absence de contre-indications obstétricales si la CV est inférieure à 50 copies/mL alors qu'une césarienne est préconisée si la CV est supérieure à 400 copies/mL selon les RBP anglaises et françaises. Pour une valeur intermédiaire, une discussion incluant la femme permettra une décision au cas par cas (10).

La CV maternelle avant l'accouchement va aussi induire les choix sur le traitement du nouveau-né :

- Ainsi, deux RBP instaurent un traitement préventif renforcé (trois molécules) si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée insuffisante pour contrôler la CV de la mère en fin de grossesse (prise en charge tardive), en cas de primo-infection maternelle en fin de grossesse et/ou si l'ARN VIH-2 plasmatique maternel était élevé (8, 10).
- Alors qu'en France et aux Etats-Unis les femmes concernées sont dissuadées d'allaiter, en Angleterre il a été déterminé un niveau de risque de transmission élevé ou faible avec des critères incluant la CV qui déterminent la modalité de traitement pharmacologique et de soins.

Une CV maternelle supérieure à 50 cop/mL VIH est alors un critère pour proposer à la mère un traitement de suppression de la lactation et un allaitement artificiel (20).

Trois RBP explicitent le suivi de femmes enceintes vivant avec le VIH-2, dans lequel les mesures de CV sont déterminantes, en début de grossesse pour décider de la composition du traitement antirétroviral, puis régulières (au moins une fois par trimestre) pendant la grossesse, avant le terme (autour de 36 semaines) et à l'accouchement, pour le choix du mode d'accouchement et celui du traitement prophylactique du nouveau-né et de son suivi virologique.

4.5. Mesure de l'ARN VIH-2 dans le plasma séminal et/ou fraction finale des spermatozoïdes

Parmi les quatorze RBP sélectionnées, seules les RBP françaises traitent de ce sujet (10). Elles détaillent cette situation de recherche du virus par biologie moléculaire pour tout projet d'assistance médicale à la procréation (AMP) lorsque l'homme est porteur du VIH. Une sélection des spermatozoïdes est effectuée et une partie de l'échantillon (plasma séminal et/ou fraction finale des spermatozoïdes) fait l'objet d'une analyse virologique, qualitative de recherche d'ARN viral et quantitative, l'autre partie étant congelée pour être utilisée pour le mode d'AMP (insémination artificielle, fécondation *in vitro*, ...) si la recherche de virus est négative.

Les RBP ajoutent que dans le cas d'un homme vivant avec le VIH-2, cette analyse virologique doit être réalisée dans un laboratoire de référence du VIH-2.

Selon les indications des RBP françaises en la matière, la CV du VIH-2 dans le plasma séminal et la fraction finale des spermatozoïdes est à réaliser dans le cadre d'une démarche d'AMP pour un homme porteur du VIH-2.

5. Conclusion

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) a sollicité, en octobre 2021, un avis de la HAS en ce qui concerne l'inscription de la mesure de la charge virale (CV) plasmatique du virus de l'immunodéficience de type 2 (VIH-2) par amplification génique avec la technique de RT-PCR (pour *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour permettre le remboursement de cet acte par les régimes d'Assurance maladie.

L'immunodéficience humaine due au virus de type VIH-2 est beaucoup plus rare que celle due au type VIH-1. Globalement, les symptômes cliniques, l'immunodépression, les gravité et mortalité sont identiques entre les deux types de virus VIH. Toutefois, ayant une origine différente, le VIH-2 a des spécificités en matière d'histoire naturelle et durée d'évolution, avec une charge virale plus basse, une résistance naturelle à certains antirétroviraux, une moindre sensibilité à d'autres, qui nécessitent que ce virus soit parfaitement identifié afin que les patients vivant avec le VIH-2 aient une prise en charge, un traitement et un suivi virologique les plus appropriés pour réduire la morbidité sur le plan individuel et éradiquer cette pathologie au plan collectif.

En France, un des deux pays européens avec le Portugal où la présence du virus originaire des pays d'Afrique de l'Ouest est la plus importante (environ 1 % des nouveaux diagnostics), une cohorte prospective avait été mise en place dès 1994 par l'Agence nationale de recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS), pour mieux connaître au long cours la pathologie à VIH-2 et les moyens de la contrôler. Dans le cadre de cette cohorte, la mesure de sa quantification virale (ARN viral) dans le plasma par technique RT-PCR était prise en charge. À la suite d'une restructuration de cette cohorte, cette prise en charge s'est arrêtée ; d'où la demande déposée auprès de la HAS.

L'évaluation réalisée pour cet acte de mesure de la CV plasmatique a été étendue à la mesure de la CV du VIH-2 dans le plasma séminal et la fraction finale des spermatozoïdes, recherche réalisée dans le cadre d'une démarche d'assistance médicale à la procréation (AMP), puisque cette recherche n'est pas non plus inscrite sur la NABM.

La méthode d'évaluation choisie par la HAS pour ce sujet consiste à se fonder sur l'analyse critique des recommandations de bonnes pratiques (RBP) identifiées après une recherche systématique et sélectionnées.

Des RBP de portée nationale issues de cinq pays et celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont ainsi été sélectionnées.

En résumé, elles préconisent, fortement, de manière convergente que les patients porteurs d'un VIH bénéficient des mêmes niveaux de prise en charge qu'il s'agisse d'un virus de type VIH-1 ou VIH-2, et retiennent donc la mesure de la CV plasmatique du VIH-2 à différentes étapes de la prise en charge clinique des patients vivant avec le VIH-2. Ces RBP précisent l'utilité clinique de cette CV dans les indications retenues, par exemple pour préconiser la mise sous traitement antirétroviral et lors de son suivi, y compris chez la femme enceinte, pour estimer le contrôle de la pathologie. A noter que les préconisations de ces RBP sur la CV du VIH-2 sont quasiment toujours fondées uniquement sur « avis d'experts », faute d'études menées spécifiquement sur le VIH-2.

En ce qui concerne la mesure de la CV dans un cadre d'AMP, les RBP françaises qui traitent seules de cet aspect préconisent aussi cet examen, également sur « avis d'experts ».

Au total, compte tenu de la présente évaluation, la HAS estime que **la mesure de la CV plasmatique VIH-2 est indiquée** :

– **Dans les situations de diagnostic suivantes :**

- chez le nouveau-né ou le nourrisson de moins de 18 mois exposé au risque de contracter le VIH-2 de sa mère (exposition *in utero*, lors de l'accouchement et/ou lors d'un éventuel allaitement) : à la naissance, puis régulièrement chez le nourrisson entre une fois par mois et une fois par trimestre ; la fréquence des mesures et la date de leur arrêt dépendent du traitement prophylactique prescrit et d'un éventuel allaitement ; deux tests concordants sur deux échantillons consécutifs sont nécessaires pour valider le diagnostic d'infection ou de non-infection après la fin de la prophylaxie ;
- chez l'adulte et l'adolescent devant tout syndrome infectieux aigu compatible avec une primo-infection par le VIH, après exclusion d'une infection par le VIH-1 selon les recommandations en vigueur et dans un contexte d'une possible contamination à VIH-2 ;
- chez l'adulte et l'adolescent, en cas de co-infection VIH-1 et VIH-2 diagnostiquée par la présence d'Ac dirigés contre chacun ces deux virus, en parallèle de la mesure de la CV plasmatique VIH-1.

– **Aux étapes suivantes de la prise en charge médicale d'une personne vivant avec le VIH-2 (ou coinfected par le VIH-1) :**

- dans le bilan paraclinique initial (si elle n'a pas été réalisée peu de temps auparavant pour le diagnostic) pour évaluer la virulence de la pathologie et orienter le parcours de soins ;
- pour la surveillance des patients non traités, tous les six mois et en cas de progression clinique ;
- lors de l'initiation du traitement antirétroviral, après un mois de traitement et ensuite au moins tous les 6 mois, voire tous les 3 mois selon les critères biologiques dont le taux de CD4, pour suivre l'efficacité de ce traitement à contrôler l'infection ;
- chez la femme enceinte, en début de grossesse puis régulièrement au moins une fois par trimestre, autour de la 36^e semaine et à l'accouchement pour orienter les mesures de prévention d'une transmission verticale mère-enfant.

Toute valeur de CV nouvellement détectable doit être contrôlée sur un deuxième prélèvement à un mois d'intervalle.

En ce qui concerne **la mesure de l'ARN VIH-2 dans le plasma sérial et la fraction finale des spermatozoïdes**, la HAS estime qu'elle est indiquée dans le cadre d'une démarche d'AMP lorsque l'homme est porteur du VIH-2.

Les mesures de l'ARN VIH-2 doivent être effectuées par une technique ciblant spécifiquement ce type de VIH, dans un laboratoire de biologie médicale spécialisé dans les examens relatifs au VIH-2.

Table des annexes

Annexe 1.	Recherche documentaire	24
Annexe 2.	Recommandations de bonnes pratiques pour l'utilisation de la mesure de la charge virale du VIH-2 (ARN VIH-2)	26

Annexe 1. Recherche documentaire

1 - Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française. Le Tableau 1 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans les bases de données Medline et Embase. Le nombre total de références obtenues par la recherche dans les bases de données bibliographiques est 47.

Tableau 1. Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Sujets	Termes utilisés	Période
Mesure de la charge virale du VIH-2		01/2011 – 10/2021
Etape 1	((HIV-2 AND HIV Infections) OR human immunodeficiency virus 2 infection)/de OR (HIV-2)/ti,ab	
ET		
Etape 2	(consensus OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti OR (Health Planning Guidelines OR Consensus Development OR Practice Guideline)/de OR (Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH OR Guideline OR Practice Guideline)/pt	
OU		
Etape 3	(meta analys* OR meta-analys* OR metaanalys* OR systematic literature search OR systematic* literature review* OR systematic* overview* OR systematic* review*)/ti OR Meta-Analysis/de OR (Meta-Analysis OR Systematic Review)/pt OR (Cochrane Database Syst Rev)/so	
OU		
Etape 4	((viral load OR virus load OR viral load testing)/de OR (viral PRE load*)/ti,ab) AND ((sensitivity and specificity OR predictive value of tests OR predictive value OR false negative reactions OR false negative result OR false positive reactions OR false positive result OR diagnostics errors OR observer variation OR reproducibility of results OR reproducibility OR quality control OR reference standards OR evaluation studies)/de OR (reproducibility OR reliability OR reliable OR specific OR specificity OR sensitive OR sensitivity OR predictive PRE value)/ti)	

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; pt : publication type

2 Sites Internet consultés

- Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales – ANRS
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef
- Centre régional d'information et de prévention du sida et pour la santé des jeunes – CRISPS
- Conseil national du sida et des hépatites virales – CNS
- Haute Autorité de santé – HAS
- Société de pathologie infectieuse de langue française - SPILF

- Société française de médecine générale - SFMG
- Agence de la santé publique du Canada
- *Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ*
- *Australasian Society for HIV Medicine – ASHM*
- *Australian Clinical Practice Guidelines*
- *BMJ Best Practice*
- *British Association for Sexual Health and HIV – BASHH*
- *British HIV Association - BHIVA*
- *Centers for Disease Control and Prevention - CDC*
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- *Centre for Reviews and Dissemination databases*
- *Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI*
- *Clinical Info HIV*
- *Clinical Practice Guidelines Portal*
- *Cochrane Library*
- Direção Geral da Saude, Portugal
- Grupo de Estudio Del SIDA-SEIMC, Espagne
- *Guidelines International Network - GIN*
- *Infectious Diseases Society of America - IDSA*
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
- *International Antiviral Society USA - IAS-USA*
- *International Society for Infectious Diseases – ISID*
- *International Union Against Sexually Transmitted Infection - IUSTI*
- *National Authority of Medicines and Health Products, Portugal*
- *National Electronic Library of Infection – NELI*
- *National Health and Medical Research Council - NHMRC*
- *National Health Services - NHS*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*
- *National Institute for Health Research. Health Technology Assessment programme - NIHR*
- *National Institute of Allergy and Infectious Diseases - NIAID*
- *National Institutes of Health – NIH*
- *New Zealand Guidelines Group - NZGG*
- *NHS Evidence*
- *Office of AIDS Research Advisory Council – OARAC*
- Organisation mondiale de la santé – OMS
- *Public Health England – PHE*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Tripdatabase*
- *US Preventive Service Task Force - USPSTF*

Annexe 2. Recommandations de bonnes pratiques pour l'utilisation de la mesure de la charge virale du VIH-2 (ARN VIH-2)

Recommandations Auteurs, année Référence	Méthode d'élaboration des recommandations	Indications	Données des recommandation / Gradation des recommandations
<p>Consolidated guidelines on HIV testing services</p> <p>Organisation mondiale de la santé OMS, 2019</p> <p>(29)</p> <p>The use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, 2016</p> <p>(Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH (2016))</p>	<p>– OMS Département VIH/SIDA</p> <p>– Note issue des Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH (2016)</p> <p>Méthode GRADE¹⁰ modifiée :</p> <p>Recommandation : force</p> <p>Grade 1 : forte</p> <p>Grade 2 : faible</p> <p>Niveau de preuve :</p> <p>A (élevé), B (modéré), C (faible), D (très faible)</p>	<p>Lieux de forte prévalence des infections à VIH</p> <p>Diagnostic différentiel HIV-1 et HIV-2 avec risque de réactions immunologiques croisées en ELISA</p> <p>Algorithme décisionnel de diagnostic du VIH chez le nourrisson exposé au VIH</p> <p>Tests sérologiques impossibles du fait de persistance des anticorps maternels jusqu'à 18 mois</p>	<p>Différentiation entre VIH-1 et VIH-2 : dans les zones avec présence de VIH-2 : confirmation du type viral ou d'une co-infection VIH-1+ VIH-2 par tests sérologiques discriminants contre anticorps spécifiques de chaque virus et par tests virologiques (non gradé).</p> <p>Tests diagnostic de biologie moléculaire (ARN plasma ou ADN cellulaire) entre naissance et 18 mois (1A) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – à la naissance si nouveau-né exposé au VIH (2C) ; – à 4 à 6 semaines de vie (1A) : <ul style="list-style-type: none"> • si positif, refaire un test confirmatoire sans délai (1A) ; • si négatif, refaire un test à 9 mois (si allaitement maternel), et si positif, refaire un test ARN confirmatoire (1A) ; – à 9 mois, si sérologie positive, refaire un test ARN confirmatoire (1C). <p>Après 18 mois, réaliser des tests sérologiques de dépistage du VIH (1A).</p>
<p>Note d'information, Prise en charge du VIH ; Dernières informations sur le suivi du traitement : Mesure de la charge virale et numération des CD4.</p> <p>Organisation mondiale de la Santé, (OMS), 2017</p> <p>(34)</p>	<p>– OMS Département VIH/SIDA</p> <p>– Note issue des Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH (2016)</p>	<p>Traitement antirétroviral : suivi par la mesure de la charge virale</p>	<p>La mesure de la charge virale est la méthode de suivi privilégiée pour déterminer et confirmer un échec thérapeutique (1D).</p> <p>Mesurer la CV systématiquement (2C) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – à 6 et 12 mois après le début du traitement ; – puis tous les 12 mois si état stable sous traitement. <p>La mesure de la charge virale offre aux patients l'occasion de comprendre, de contrôler et de se motiver pour observer leur traitement et comprendre leur VIH infection. Les conseils en matière d'observance doivent expliquer les implications d'une charge virale détectable ou indétectable.</p>

¹⁰ GRADE i.e. « *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* » incluant la gradation de la force de la recommandation et celle du niveau de preuve basé sur les données disponibles.

Recommandations Auteurs, année Référence	Méthode d'élaboration des recommandations	Indications	Données des recommandation / Gradation des recommandations
British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update) Grande Bretagne, 2020 (20)	British HIV Association (BHIVA) BHIVA Guidelines Subcommittee Groupe multidisciplinaire d'experts (professionnels et représentants de patients) PICO et revue systématique littérature (2013-2017) Méthode GRADE modifiée : Recommandation : force Grade 1 : forte, Grade 2 : faible Niveau de preuve : A (élevé), B (modéré), C (faible), D (très faible) Gestion des conflits d'intérêt et liens d'intérêt publiée Consultation publique et revue par les pairs avant publication.	Femmes enceintes vivant avec le VIH	Prise en charge par expert du VIH-2 indispensable (1D). Mesure de la CV plasmatique : initiation d'un traitement et CV plasmatique mesurée (1C) : <ul style="list-style-type: none"> - 2 à 4 semaines après l'instauration d'un traitement ; - au moins une fois par trimestre ; - à 36 semaines ; - à l'accouchement. Mode d'accouchement suivant valeur CV à 36 semaines (1D) : <ul style="list-style-type: none"> - indétectable, voie basse possible ; - CV basse : discussion possible ; - CV élevée : césarienne programmée.
		Allaitement	Si CV maternelle supérieure à 50 cop/mL VIH traitement de suppression de la lactation et un allaitement artificiel recommandé (1C).
		Prise en charge du nouveau-né	Diagnostic par biologie moléculaire comme pour VIH-1 (non gradé). <ul style="list-style-type: none"> - 48 premières heures et à la sortie de l'établissement de santé (1C) ; - à 6 semaines (ou au moins 2 semaines après la fin de la prophylaxie) ; - à 12 semaines (ou au moins 8 semaines après la fin de la prophylaxie) ; - dans d'autres circonstances (à 2 semaines si le risque de transmission était élevé).
British HIV Association Guidelines for the management of HIV-2 Royaume Uni, 2021 (4)	British HIV Association (BHIVA) Groupe multidisciplinaire d'experts (professionnels et représentants de patients) PICO et revue systématique littérature (2016-2019)	Diagnostic initial (fenêtre sérologique)	Reconsidérer un diagnostic de VIH-1 en faisant des tests sérologiques anti-VIH-2 et un test ARN VIH-2 si la CV VIH-1 est indétectable avec une baisse des CD4 : possible co-infection HIV-1 / HIV-2 (1A). Si sérologie indéterminée : <ul style="list-style-type: none"> - répéter la sérologie à 6 s et 3 mois avec mesure CV plasmatique (1A) ;

Recommandations Auteurs, année Référence	Méthode d'élaboration des recommandations	Indications	Données des recommandation / Gradation des recommandations
		Aide médicale à la procréation (AMP) : homme porteur du VIH	Sélection des spermatozoïdes effectuée (non gradée). Sur l'échantillon (plasma séminal et :ou fraction finale des spermatozoïdes) recherche du génome ARN VIH. Pour le VIH-2, l'analyse virologique doit être réalisée dans un laboratoire de référence.
Recommandations portugaises pour le traitement des infections à VIH-1 et VIH-2 (Recomendações Portuguesas para tratamento da infeção por VIH-1 e VIH- 2, 2016) Portugal, 2016 (33)	Groupe d'experts (professionnels multidisciplinaires et représentants de patients) Conseil scientifique VIH/SIDA Décision collégiale Gradation de la force de recommandation (A-C) Niveau de preuve : I (étude randomisée), II (toute étude clinique ou cas clinique), III (avis d'experts). Publications des liens d'intérêts des membres dans les RBP	adultes et adolescents vivant avec une infection chronique à VIH-2. Mise sous traitement :	Par rapport à l'infection par le VIH-2, la charge virale est bien entendu inférieure d'environ 2 à 3 log. Si CV > 100 cop/mL sur deux dosages séparées d'un minimum de 4 semaines (AII). Une valeur de CV VIH-2 confirmée > 50 copies/mL est un signe d'échec virologique.
Document de consensus du GeSIDA (groupe d'études du SIDA) / PLAN NATIONAL (sur le SIDA) concernant le traitement antirétroviral de l'adulte infecté par le virus VIH – Actualisation 2020 Espagne, 2020 (18)	Groupe d'experts (professionnels multidisciplinaires et représentants de patients) Décision de groupe par consensus Recommandation, degré de force : A (niveau élevé), B (niveau intermédiaire), C (données insuffisantes), Niveau de preuve (données). I (étude randomisée, méta-analyse), II (étude clinique non randomisée	Patients VIH-2	Les principes généraux du traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH-2 doivent être les mêmes que pour l'infection par le VIH-1 (AIII).
		Mise sous traitement antirétroviral	Surveillance clinique et numération des CD4 tous les 6 à 12 mois et, si disponible, une CV plasmatique du VIH-2 (AIII). NB : pas de tests commerciaux pour mesurer la CV plasmatique du VIH-2 ou analyser la résistance génotypique du VIH-2, certains laboratoires ont des procédures non commerciales validées pour déterminer la CV du VIH-2.
		Patients avec double infection VIH-1 / VIH-2	Une double infection VIH-1 / VIH-2 est prise en charge comme une infection VIH-2 (AII)

Recommandations Auteurs, année Référence	Méthode d'élaboration des recommandations	Indications	Données des recommandation / Gradation des recommandations
	<p>étude cas-contrôle), III (avis d'experts).</p> <p>Publications des liens d'intérêts des membres dans les RBP</p>		
<p>Recommended laboratory HIV testing algorithm for serum or plasma specimens</p> <p>Centers for Disease Control and Prevention, USA, 2018</p> <p>(31)</p>	<p>Groupe d'experts (professionnels et représentants de patients)</p> <p>Méthode GRADE modifiée</p> <p>Gestion des conflits d'intérêt publiée</p>	<p><i>Recommended Laboratory HIV Testing Algorithm for Serum or Plasma Specimens</i></p>	<p>Les échantillons qui sont réactifs au test immunologique antigène/anticorps initial et non réactifs ou indéterminés au test immunologique de différenciation des anticorps VIH-1/VIH-2 doivent être testés avec un NAT VIH-1 approuvé par la FDA (non gradé) :</p> <p>Un résultat TAN VIH-1 négatif et un résultat d'immunodosage de différenciation des anticorps indéterminés ou indéterminés VIH-2 à plusieurs reprises doit faire l'objet d'un autre test complémentaire validé VIH-2 (test d'anticorps ou TAN) ou répéter l'algorithme en 2 à 4 semaines, en commençant par un dosage immunologique antigène/anticorps</p>
<p>Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV</p> <p>Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission</p> <p>(8)</p> <p>Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States</p> <p>USA, 2021</p>	<p>Institution : <i>Office of AIDS Research Advisory Council</i> (professionnels et représentants de patients, représentants institutionnels)</p> <p>Groupe de travail</p> <p>Liens d'intérêts publiés, présentés dans les RBP</p> <p>Financement public</p> <p>Force de la recommandation : A forte, B modérée, C optionnelle.</p> <p>Niveau de preuve : I (étude randomisée, méta-analyse), II (étude clinique non randomisée étude cas-contrôle), III (avis d'experts)</p>	<p>Diagnostic du VIH chez les nouveau-nés et les nourrissons (décembre 2020)</p> <p>Impact des antirétroviraux sur les résultats virologiques possible</p> <p>Infections HIV-2 et grossesse (décembre 2020)</p> <p>Femme enceinte</p>	<p>Même schéma de suivi virologique du nouveau-né et du nourrisson que pour VIH-1 par RT-PCR quantitative de l'ARN VIH-2 plasmatique ou l'ADN proviral intracellulaire. Tests virologiques si risques de transmission (AII).</p> <ul style="list-style-type: none"> - A la naissance (si risque élevé de transmission périnatale) (AII) ; - 14-21 jours (AII) ; - 1 à 2 mois (AII) ; - 2 à 3 mois (si risque de transmission élevé) ; - 4 à 6 mois (AII) ; - 2 à 6 s après fin traitement (BII) ; - répéter un ARN positif (AII) ; - si infection aiguë suspecter, faire un test virologique supplémentaire. <p>Même schéma de suivi virologique de la femme enceinte que pour VIH-1 par Q RT-PCR de l'ARN VIH-2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mesure CV plasmatique en début de grossesse (AI) ; - à 2- 4 semaines après initiation ou changement de traitement (BI) ;

Recommandations Auteurs, année Référence	Méthode d'élaboration des recommandations	Indications	Données des recommandation / Gradation des recommandations
			<ul style="list-style-type: none"> - tous les mois, tant que ARN détectable (BIII) - poursuite de mesures CV régulièrement, tous les 3 mois (BIII). <p>A 34-36 semaines (AIII) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - décision mode d'accouchement ; - prise en charge du nouveau-né.
		Allaitement par femme VIH-2	<ul style="list-style-type: none"> - Non recommandé (AIII)
<p>Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV</p> <p>Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents</p> <p>(30)</p> <p>USA 2021</p> <p>Incluant le chapitre :HIV-2 infection</p> <p>Last updated december 18, 2019</p> <p>last reviewed december 18, 2019</p> <p>(12)</p>	<p>Groupe de travail (<i>Working group of the Office of AIDS Research Advisory Council</i>) : professionnels et représentants de patients, représentants institutionnels</p> <p>Décision collégiale à plusieurs tours, version aboutie soumise à consultation publique</p> <p>Recommandation : gradation idem ci-dessus</p> <p>Liens d'intérêts publiés, présentés dans les RBP</p> <p>Financement public</p>	<p>Infections HIV-2</p>	<p>Début de traitement au diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mesure de la CV plasmatique avant début du traitement (AIII) ; - Suivi régulier sous traitement par ARN VIH-2, taux de CD4 et statut clinique (AII) ; - mesures régulières y compris si CV indétectable (AII). <p>En cas d'échec virologique : nouvelle association d'antirétroviraux par expert du VIH-2 (non gradé).</p>

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Détection du génome du VIH au sein des fractions du sperme. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
2. Girard P, Katlama C, Pialoux G. VIH édition 2011. Rueil-Malmaison: Doin; 2011.
3. Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, Charpentier C. Hiv-2 molecular epidemiology. *Infect Genet Evol* 2016;46:233-40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2016.08.010>
4. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the management of HIV 2 2021. Letchworth: BHIVA; 2021.
<https://www.bhiva.org/file/615ee3de98539/BHIVA-guidelines-for-the-management-of-HIV-2.pdf>
5. Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, Pinget R, Le Vu S, Brunet S, et al. Découvertes de séropositivité VIH et de sida, France, 2003-2013. *Bull Epidémiol Hebdo* 2015;9-10:152-61.
6. Direção-Geral da Saúde, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infeção VIH e SIDA em Portugal 2020. Lisboa: Ministério da Saúde; 2020.
<http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/7243/1/DGS-NSA-RelatVIHSIDA-2020.pdf>
7. Direção-Geral da Saúde, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infeção VIH e SIDA em Portugal 2019. Lisboa: Ministério da Saúde; 2019.
<https://www.insa.min-saude.pt/relatorio-infecao-vih-e-sida-em-portugal-2019/>
8. Clinical Info HIV. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Rockville: CI HIV; 2021.
https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Perinatal_GL.pdf
9. Lucas E, Cazein F, Brunet S, Thierry D, Pillonel J, Lot F, et al. Types, groupes et sous-types de VIH diagnostiqués en France depuis 2003 : données de huit années de surveillance. *Bull Epidémiol Hebdo* 2012;46-47:533-37.
10. Conseil National du sida et des hépatites virales, ANRS Maladies infectieuses émergentes, Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : recommandations du groupe d'experts. Désir d'enfant et grossesse. Paris: CNS; 2018.
https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/11/experts-vih_grossesse.pdf
11. Conseil national du sida et des hépatites virales, ANRS Maladies infectieuses émergentes, Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : recommandations du groupe d'experts. Infection VIH-2 ; diversité des VIH-1. Paris: CNS; 2016.
https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_diversite.pdf
12. Clinical Info HIV. HIV-2 infection: Last updated december 18, 2019; last reviewed december 18, 2019. Dans: HIV CI, ed. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Rockville: CI HIV; 2021. p. J25-J30.
https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultARV_GL_HIV-2.pdf
13. Haute Autorité de Santé. Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France. Argumentaire scientifique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir2/reevaluation_de_la_strategie_depistage_vih_-_recommandation.pdf
14. Haute Autorité de Santé, Institut de veille sanitaire, Centre hospitalier de Tourcoing, Cresge. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/argumentaire_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-49-13_375.pdf
15. Conseil national du Sida et des hépatites virales, ANRS Maladies infectieuses émergentes, Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH.

Recommandations du groupe d'experts. Prévention et dépistage. Paris: CNS; 2018.

<https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>

16. Bourlet T. Rémic. Référentiel en microbiologie médicale. 5ième éd. Tome 2. Paris: Société française de microbiologie; 2015.

17. Jagodzinski LL, Manak MM, Hack HR, Liu Y, Peel SA. Performance evaluation of a laboratory developed PCR test for quantitation of HIV-2 viral RNA. PLoS ONE 2020;15(2):e0229424.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0229424>

18. Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC. Documento de consenso de GE SIDA/plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización 2020). Panel De Expertos De GeSIDA y plan nacional sobre el SIDA. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020.

https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf

19. Avettand-Fenoel V, Damond F, Gueudin M, Matheron S, Mélard A, Collin G, et al. New sensitive one-step real-time duplex PCR method for group A and B HIV-2 RNA load. J Clin Microbiol 2014;52(8):3017-22.

<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.00724-14>

20. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update). Letchworth: BHIVA; 2020.

<https://www.bhiva.org/file/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf>

21. Bertine M, Gueudin M, Mélard A, Damond F, Descamps D, Matheron S, et al. New highly sensitive real-time PCR assay for HIV-2 group A and group B DNA quantification. J Clin Microbiol 2017;55(9):2850-7.

<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.00755-17>

22. British HIV Association, British Association for Sexual Health and HIV, British Infection Association. Adult HIV testing guidelines 2020. London: BHIVA; 2020.

<https://www.bhiva.org/file/5f68c0dd7aefb/HIV-testing-guidelines-2020.pdf>

23. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for HIV Infection: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2019;321(23):2326-36.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.6587>

24. European Aids Clinical Society. EACS Recommendations 10.0. Brussels: EACS; 2019.

https://www.eacsociety.org/media/guidelines_10.0_french_1.pdf

25. International Society for Infectious Diseases. Guide to infection control in the healthcare setting: HIV Infection & AIDS in low- and middle-income countries. Brookline: ISID; 2018.

https://isid.org/wp-content/uploads/2019/07/ISID_GUIDE_HIV_INFECTIION_AIDS_LMIC.pdf

26. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis 2018;67(6):e1-e94.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy381>

27. Organisation mondiale de la santé. Des tests de diagnostic moléculaire de l'infection à VIH destinés à améliorer l'accès à la mesure de la charge virale et au diagnostic du VIH chez le nourrisson. Boîte à outils. Genève: OMS; 2019.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331805/9789240004115-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

28. Ochodo EA, Guleid F, Deeks JJ, Mallett S. Point-of-care tests detecting HIV nucleic acids for diagnosis of HIV-1 or HIV-2 infection in infants and children aged 18 months or less. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021; Issue 8:CD013207.

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013207.pub2>

29. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva: WHO; 2019.

<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1313903/retrieve>

30. Clinical Info HIV. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Rockville: CI HIV; 2021.

<https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>

31. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended laboratory hiv testing algorithm for serum or plasma specimens. Atlanta: CDC; 2018.

<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/50872>

32. Conseil national du Sida et des hépatites virales, ANRS Maladies infectieuses émergentes, Morlat P. Initiation d'un premier traitement antirétroviral. Paris: CNS; 2018.

33. Saúde DGd. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2. Lisboa: DGS; 2016.

<https://www.pnvihsida.dgs.pt/informacao-tecnica-e-cientifica111/recomendacoes-nacionais-/recomendacoes-portuguesas-para-o-tratamento-da-infecao-por-vih-1-e-vih-2--2016-versao-10-pdf.aspx>

34. Organisation mondiale de la santé. Prise en charge du VIH. Dernières informations sur le suivi du traitement : Mesure de la charge virale et numération des CD4. Note d'information. Genève: OMS; 2017.

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255894>

Abréviations et acronymes

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMP	Assistance médicale à la procréation
ANRS	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
ARN	Acide ribonucléique
CHU	Centre hospitalier universitaire
CV	Charge virale
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	Haute Autorité de santé
ml	Millilitre
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RT-PCR	Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
TROD	Test rapide d'orientation diagnostique
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
VIH-1	Virus de l'immunodéficience humaine de type 1
VIH-2	Virus de l'immunodéficience humaine de type 2

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

