

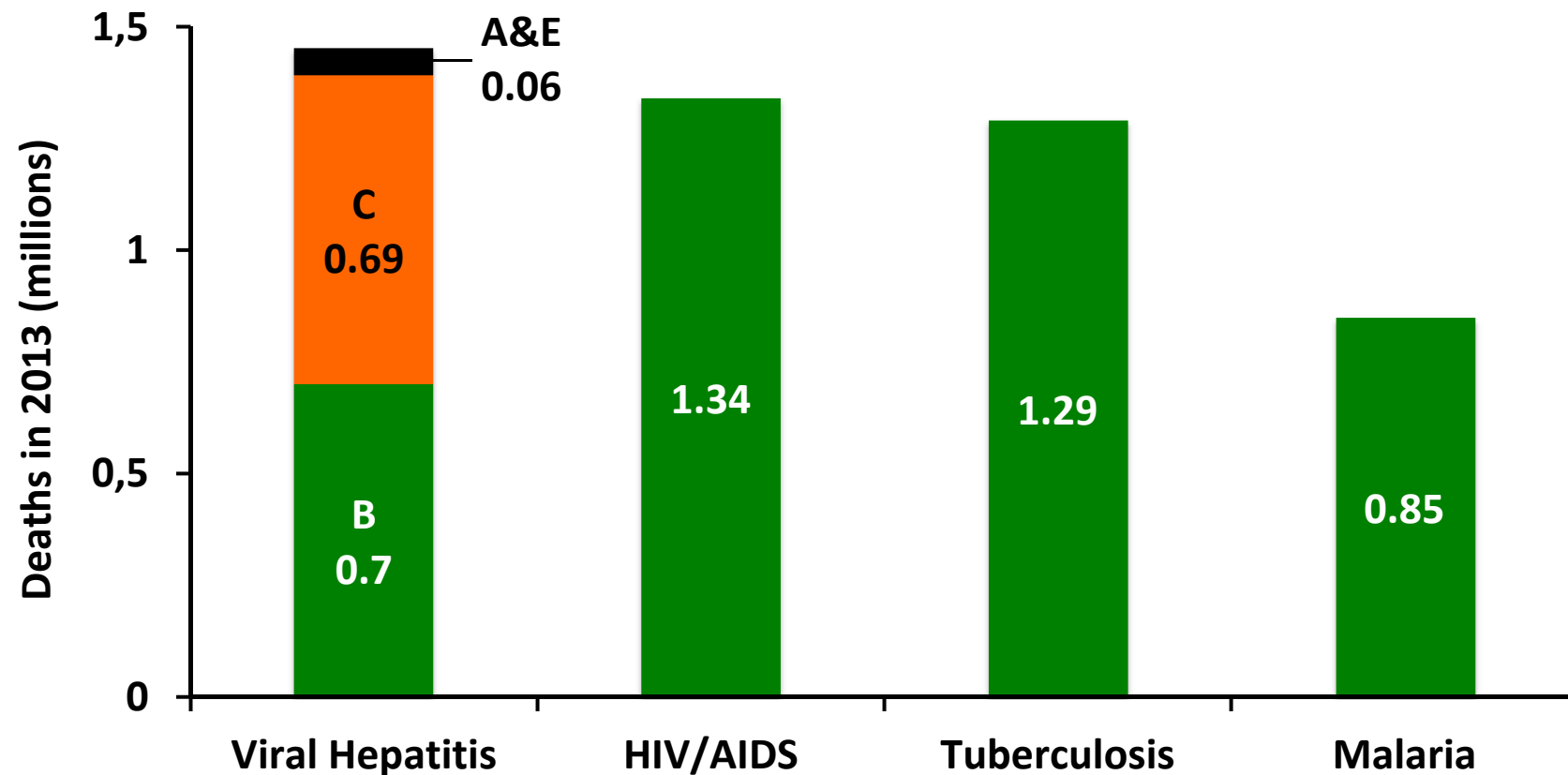
Apport des Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (*TROD*) au Diagnostic et Dépistage

Stéphane Chevaliez



**Centre National de Référence
des Hépatites Virales B, C et delta
Département de Virologie, Bactériologie-Hygiène,
Mycologie-Parasitologie
& INSERM U955
Hôpital Henri Mondor
Université Paris-Est
Créteil**

Nombre de Décès Attribuables aux Principales Infections Transmissibles



Hépatites B & C : Ampleur du Problème

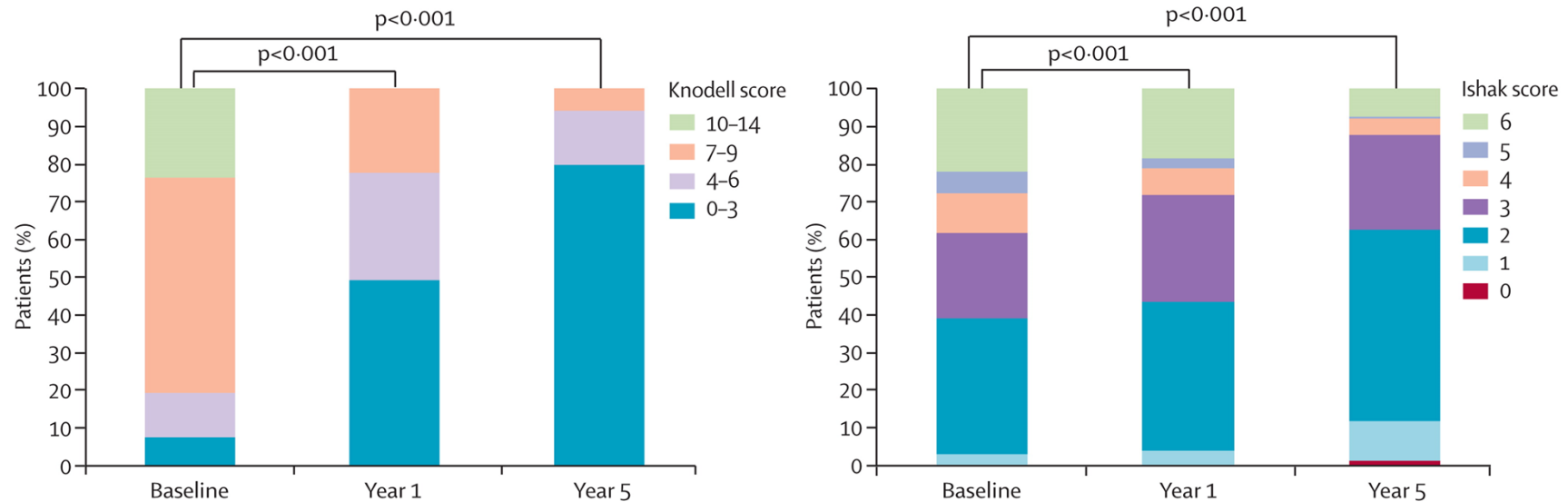
- **40 millions d'individus infectés par le VIH**
- **130-170 millions d'individus infectés par le VHC**
- **240 millions d'individus infectés par le VHB**

Importance du Screening

- **Forte prévalence (\approx 400 millions sujets infectés)**
- **Responsables de plus 1,3 millions de décès par an**
 - 4000 en France
- **Majorité de sujets ignorent leur statut**
 - 80% pour le VHB
 - 50% pour le VHC
- **Traitements antiviraux efficaces et bien tolérés sont désormais disponibles**

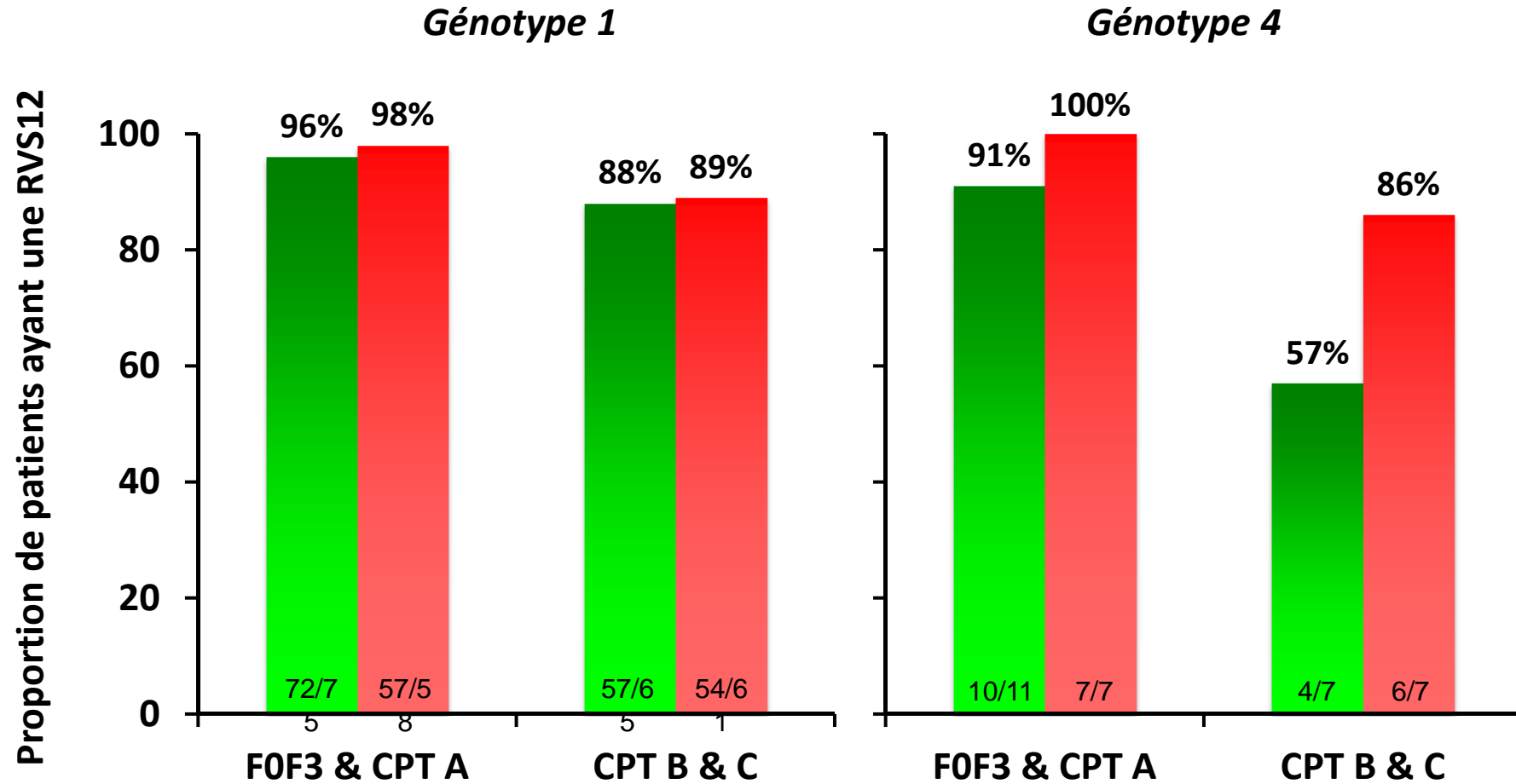
Amélioration Histologique sous TDF

Patients AgHBe-pos & AgHBe-neg



Effacité du Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV

Génotypes 1&4; Cirrhose décompensée ou transplantés



DEPISTAGE DES INFECTIONS VHB ET VHC

Dépistage de l'Hépatite B

- **Stratégie de dépistage n'est pas clairement définie hormis chez les femmes enceintes et les donneurs de sang**
- **Proposé aux personnes asymptomatiques présentant un facteur de risque d'infection**
- **Poursuite du dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque avec un élargissement aux populations suivantes :**
 - Hommes âgés de 18 à 60 ans

Dépistage de l'Hépatite B

- **Réalisé à l'aide d'un test ELISA de 3^{ème} génération à partir d'un prélèvement veineux au pli du coude**
 - Détection de l'AgHBs, anticorps anti-HBc et des anti-HBs

Dépistage de l'Hépatite C

- **Proposé aux personnes asymptomatiques présentant un facteur de risque d'infection**
 - Sujets exposés à des actes médicaux ou ayant des comportements à risque de contamination élevé
 - Sujets ayant un facteur d'exposition avec un risque faible
- **Poursuite du dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque avec un élargissement aux populations suivantes :**
 - Hommes âgés de 18 à 60 ans
 - Femmes enceintes dès la première consultation prénatale

Dépistage de l'Hépatite C

- **Réalisé à l'aide d'un test ELISA de 3^{ème} génération à partir d'un prélèvement veineux au pli du coude**
 - Détection des anticorps anti-VHC totaux
- **En cas de sérologie positive, un contrôle sérologique est recommandé sur un autre prélèvement (NABM), avec recherche de l'ARN du VHC par PCR (TMA) en temps réel**

Dépistage de l'Hépatite C depuis le 15 mai 2014...

- **Réalisé à l'aide d'un TROD**

- À partir de sang total capillaire prélevé par auto-piqure (matrice à privilégier)
- À partir de liquide cravculaire pour les sujets ayant un accès capillaire difficile

- **Populations cibles**

- Populations à risque éloignées des structures d'accès commun (UDI et migrants)
- Populations à risque insuffisamment dépistées dans les structures d'accès commun et dont le dépistage pourrait être facilité par la mise à disposition des TROD

Algorithme de Dépistage à l'Aide de TROD

- **TROD avec marquage CE en première intention sous réserve d'une information éclairée sur les limites du test (Se, Sp)**
 - Test négatif et en l'absence de contexte d'exposition récente ou d'immunodépression sévère signe une absence de contact avec le VHC
 - Test positif, un diagnostic biologique de l'infection VHC (test ELISA 3^{ème} génération à partir de sérum/plasma au pli du coude) doit être réalisé

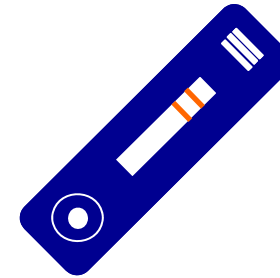
TESTS ALTERNATIFS POUR LE DÉPISTAGE DES HÉPATITES B & C

Rationnel

- **Amplifier le dépistage parmi les populations à risque**
- **Promouvoir l'accès au traitement**
- **Réduire les risques de complications**
- **Favoriser l'accès aux structures de soins de certaines populations**
- **Prévenir de futures transmissions**
- **Promouvoir la vaccination (VHB)**

Alternatives au Prélèvement Veineux

- **Point-of-care tests (POCT)**



- TROD (détection des antigènes/anticorps)
- Tests moléculaires (détection/quantification acides nucléiques)

- **DBS (“dried blood spot”)**



POCT: Bénéfices pour le Patient

**Reduced
waiting times**

**Fewer or no
follow-up
visits**

**Immediate
discussion of
results and Rx**

**Improved
healthcare
accessibility**

Critères ASSURED

A = Prix attractif (*Affordable*)

S = Sensible (*Sensitive*)

S = Spécifique (*Specific*)

U = Facilité d'utilisation en un minimum d'étapes (*User-friendly*)

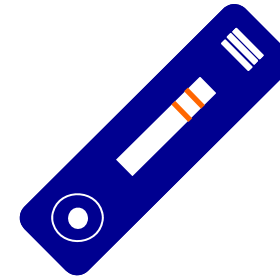
R = Robuste et rapide (*Robust and rapid*)

E = Sans équipement spécifique (*Equipment-free*)

D = À disposition de tous ceux qui en ont besoin (*Deliverable*)

Alternatives au Prélèvement Veineux

- **Point-of-care tests (POCT)**



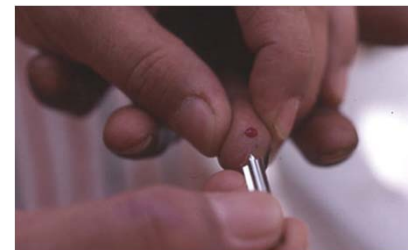
- TROD (détection des antigènes/anticorps)
- Tests moléculaires (détection/quantification acides nucléiques)

- **DBS (“dried blood spot”)**



Principaux Avantages des TROD

- **Réalisés au “lit du malade”**
 - Cabinet du médecin
 - Urgences, unités de soins intensifs
 - CIDAG, CSAPA, CAARUD
- **Utilisation de matrices biologiques originales à coté du sérum/plasma**
 - Liquide cravculaire
 - Sang total capillaire prélevé au bout du doigt

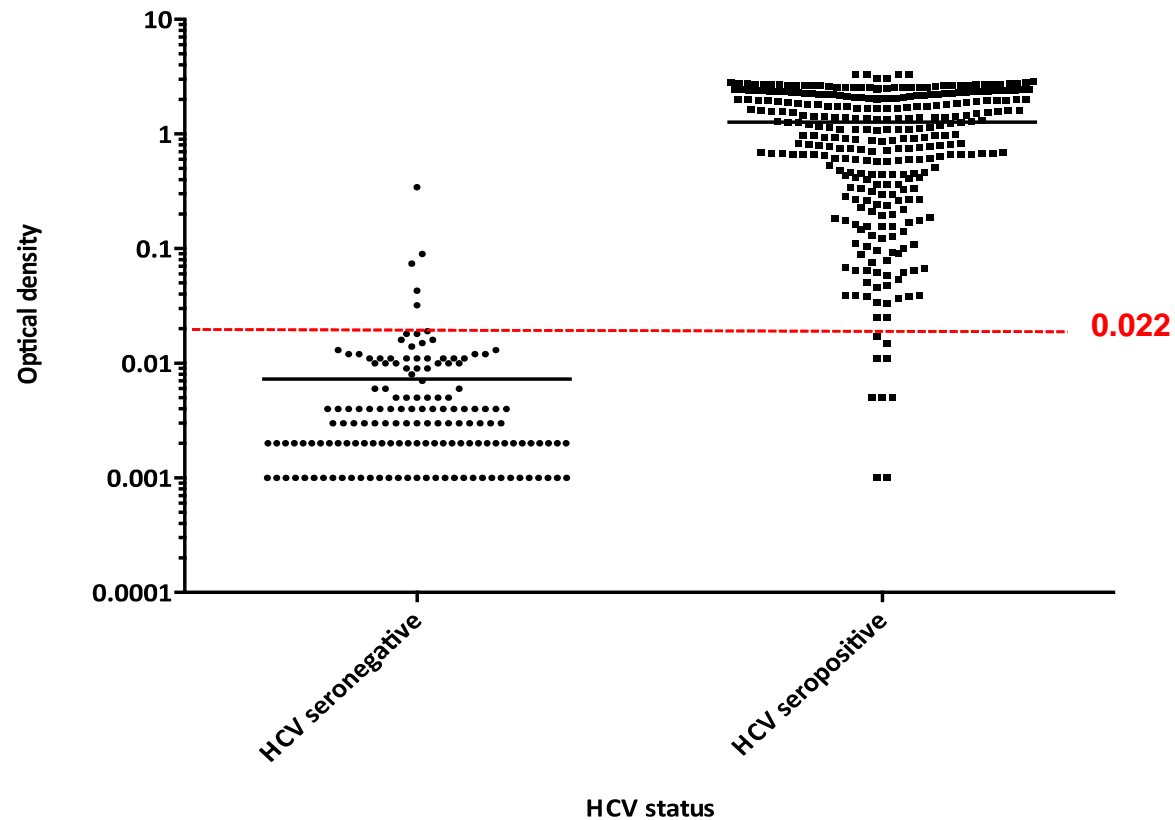


Intérêts du Liquide Craviculaire

- Recueil peu couteux, non invasif et indolore
- Quantité plus faible d'immunoglobulines (et de marqueurs viraux) que le sang

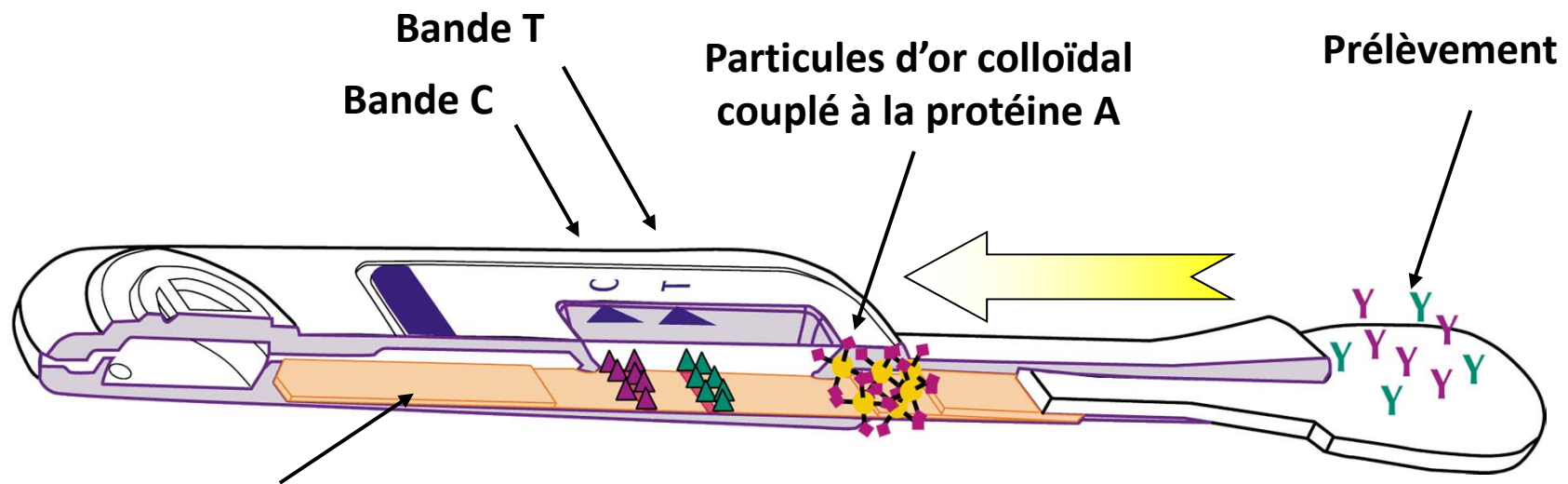
	IgG (mg/L)	IgM (mg/L)	IgA (mg/L)
Plasma	14730	1280	2860
Salive mixte	14,4	2.1	19,4
Salive parotidienne	0,36	0,43	39,5
Liq. craviculaire	3500	250	1110

Détection d'Anticorps Anti-VHC dans le Liquide Craviculaire






Principe des TROD

Exemple du test OraQuick[®]



Membrane de cellulose

-  Ac anti-anticorps humain
-  Ag VHC (core, NS3, NS4)
-  Particules d'or colloïdal couplées à la protéine A

Tests Rapides disposant du Marquage CE IVD pour la Détection de l'AgHBs

	VIKIA® HBsAg	DRW-HBsAg	Toyo® HBsAg
Fabricant	BioMérieux	Diagnostic for the Real World™	Türklab
Matrices	Sang capillaire, sérum, plasma	Sérum, plasma	Sang capillaire, sérum, plasma
Technologie	Flux latéral	IC	Flux latéral
Volume (µL)	75	80	100
Délai lecture résultat (min)	15-30	30	5-15

Performances des Tests Rapides

Sang total veineux

- 2472-3928 sujets testés (variable selon le test)
- Résultats interprétables dans la grande majorité des cas (Determine™: 100%; Vikia®: 99,8%; Quick Profile™: 98,1%)

	Spécificité (IC95%)	Sensibilité (IC95%)	VPP	VPN
Determine™	100%	93,6%	100%	99,9%
VIKIA®	99,9%	96,5%	97,6%	99,9%
Quick Profile™	99,7%	90,5%	88,4%	99,8%

Détection de l'AgHBs à partir de Sujets inclus dans le Programme PROLIFICA

- **Determine™ HBsAg (Alere Inc., MA, USA) ou Vikia (BioMérieux, France)**
 - Sang total capillaire
- **N=773 sujets**

	Spécificité	Sensibilité	VPP	VPN
Determine™ HBsAg	100%	88,5%	100%	98,2%
Vikia® HBsAg	99,8%	90,0%	98,2%	98,6%

Performances Des TROD

Meta-Analyse

- **More than 7,000 individuals included in 9 studies between 1980 and 2010**

Subgroups	Specificity	Sensitivity
HBsAg tests	99.4%	94.7%
Determine HBsAg	99.7%	97.6%

Tests Rapides Disposant du Marquage CE IVD pour la Détection des Anti-VHC

	Oraquick[®] HCV	Toyo[®] HCV	Labmen[®] HCV	Multisure HCV	Assure[®] HCV	First Response HCV
Manufacturer	Orasure	Türklab	Türklab	MP Diagnostics	MP Diagnostic s	Premier Medical Corporation Ltd
Specimen type	oral fluid, whole blood, serum, plasma	whole blood, serum, plasma	whole blood, serum, plasma	whole blood, serum, plasma	whole blood, serum, plasma	whole blood serum, plasma
Volume required (µL)	40 (oral fluid) 20	30	10	25	50	35
Time to read (min)	20	15	15	15	15	20

Performances des Tests Rapides

Sang total capillaire

- **318 patients with chronic HCV infection; 170 HCV-seronegative subjects**

Tests	Specificity	Sensitivity	PPV	NPV
OraQuick® HCV Rapid Ab Test	100%	99.4%	100%	98.4%
TOYO® anti-HCV test	98.2%	96.2%	99.0%	93.1%
Labmen® HCV test	100%	62.7%	100%	49.6%

Performances des Tests Rapides *Liquide craviculaire*

- **318 patients with chronic HCV infection; 170 HCV-seronegative subjects**

Tests	Specificity	Sensitivity	PPV	NPV
OraQuick® HCV Rapid Ab Test	100%	98.2%	100%	96.6%

Performances des Tests Rapides

Sang total veineux déposé sur DBS

- **129 patients with chronic HCV infection; 68 HCV-seronegative subjects**

Tests	Specificity	Sensitivity	PPV	NPV
ASSURE® HCV rapid test	100%	98.5%	100%	97.1%
FIRST RESPONSE® HCV card Test	100%	99.2%	100%	98.5%
Multisure HCV	100%	98.5%	100%	97.1%
OraQuick® HCV Ab Rapid Test	100%	100%	100%	100%

Performances Des TROD

Meta-Analyse

- **More than 13,000 individuals included in 18 studies between 1994 and 2011**
 - Stratification according to matrix specimens
 - . Whole blood (venous and capillary): 4,259 specimens
 - . Saliva: 3,994 specimens

Specimen	Specificity	Sensitivity
Whole blood	99.5%	98.9%
Saliva	98.2%	97.1%

Résumé

- **VHB**

- Performances satisfaisantes des tests rapides pour la détection de l'AgHBs à partir du sang total
- Absence de test permettant la détection de l'AgHBs dans la salive

- **VHC**

- Performances satisfaisantes de la plupart des tests rapides pour la détection des anticorps anti-VHC à partir du sang total capillaire et du liquide craviculaire

Conclusions

- **Dépistage des hépatites B et C est important**
 - Prévalences élevées
 - Infections silencieuses jusqu'à un stade avancée de la maladie hépatique
 - Associées à des taux de morbi-mortalité élevés
 - Existence de traitement efficaces
- **TROD représentent un outil intéressant pour renforcer le dépistage, le diagnostic et l'accès aux traitements**