



JNI

14^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Clermont-Ferrand
et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au
vendredi 14 juin 2013
Polydome, centre d'expositions
et des congrès



Les tests rapides d'orientation diagnostique du VIH et des hépatites virales

Dr Laurence MORAND-JOUBERT
CHU Saint-Antoine-Inserm U943



Qu'appelle-t-on tests rapides d'orientation diagnostique?

- **Ce sont des tests qui permettent la détection des anticorps et/ou d'antigènes**
- **Basés sur des techniques d'agglutination, d'immunofiltration, d'immunochromatographie**
 - Techniquement : très faciles à réaliser : sans aucun équipement, avec peu de matériel nécessaire
 - Tests unitaires, manuels : lecture subjective à l'œil nu, pas de traçabilité
 - Rapides : Résultat immédiat ou obtenu en 20 à 40 minutes selon le délai de lecture recommandée
 - Non adaptés aux grandes séries
 - Non automatisés
 - Résultats qualitatifs : Positif ou négatif ou invalide
 - Importance de la formation du personnel à l'interprétation

Tests rapides d'orientation diagnostique : Exemples

Par immunofiltration ou immunochromatographie

Présence d'un contrôle positif de la réaction

Exemple pour le VIH: Détection des anticorps VIH-1 et 2 avec ou sans antigène p24



Indications des TROD VIH

L'Arrêté du 28 mai 2010 puis l'arrêté du 9 novembre 2010

- **En situation d'urgence :**
 - Accident d'exposition au sang (AES) : TROD proposé au patient source
 - Accident d'exposition sexuel : TROD proposé aux 2 partenaires
 - Accouchement si statut de la femme inconnu ou exposée au VIH
 - Survenue d'une pathologie évocatrice du stade SIDA
- **Les indications des TROD élargies à toute personne le souhaitant, après l'avoir informée et avoir recueilli son consentement libre et éclairé.**
 - Réalisation par des non médecins, sans prise de sang, avec un rendu immédiat, permettant des actions de dépistage « hors les murs »
 - Pour les populations les plus exposées au risque VIH ou les plus isolées du système de soins

Bilan de l'utilisation des TROD VIH à Saint-Antoine réalisés au laboratoire, à partir du sérum

- Sur 1429 demandes du 1/6/2002 au 31/01/2010 avec le test Determine

Tableau 1 Répartition des demandes de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) par service prescripteur.

Services	Nombre de demande en pourcentage (%)
Réanimation	18,1
Maternité	16
Chirurgie	19,6
Urgences	11,1
Maladies infectieuses	8,9
CDAG	4
Médecine ^a	20,2
Autres	2

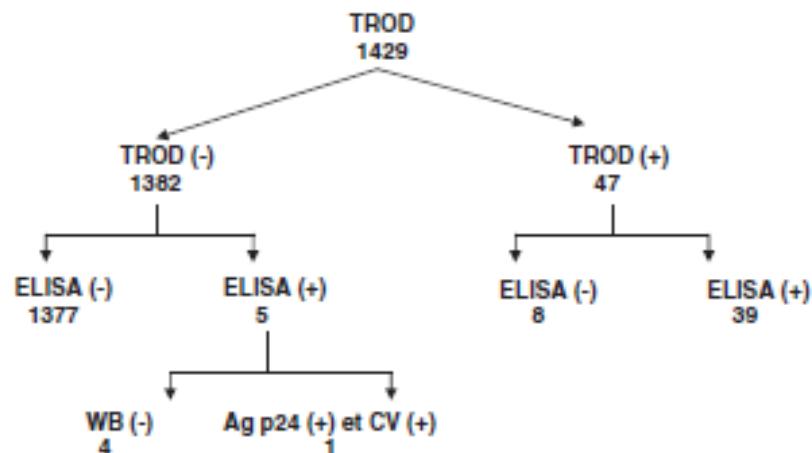


Figure 1 Schéma analytique des résultats.

Tableau 3 Performances diagnostiques du test Determine™ HIV-1/2.

	Patients infectés	Patients non infectés	
TDR positif	VP = 39	FP = 8	VPP = 82,98 %
TROD négatif	FN = 1	VN = 1381	VPN = 99,93 %
	Sc = 97,50 %	Sp = 99,42 %	

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; FN : faux négatif ; FP : faux positif ; VP : vrai positif ; VN : vrai négatif ; TROD : test rapide d'orientation diagnostique.

Prévalence de séropositivité à 2,7%

Bilan de l'utilisation des TROD VIH à Saint-Antoine réalisés au CDAG, à partir du sang total

- Etude entre Janvier 2010 et Janvier 2011 sur 2448 TROD réalisés (Acceptabilité à 96,9%)

	Total N=3 179	Patients ayant eu un TROD N=2 448	Patients n'ayant pas eu de TROD N=731
Sexe masculin (%)	1 733 (54,5)	1 341 (54,7)	392 (53,6)
Âge médian (extrêmes)	26 (15-75)	26 (15-75)	26 (16-74)
Origine géographique (%)			
- Europe	2 684 (84,4)	2 068 (84,5)	616 (84,3)
- Afrique subsaharienne	225 (7,1)	176 (7,2)	49 (6,7)
- Caraïbes, Antilles	76 (2,4)	55 (2,2)	21 (2,9)
- Autre	194 (6,1)	149 (6,1)	45 (6,1)
Orientation sexuelle (%)			
- homo/bisexuel	213 (6,7)	169 (6,9)	44 (6,1)
- hétérosexuel	2 957 (93,1)	2 271 (92,8)	686 (93,8)
- non précisé	9 (0,3)	8 (0,3)	1 (0,1)
Date du dernier rapport non protégé (%)			
- < 6 semaines	1 318 (41,5)	859 (35,1)	459 (62,8)
- 6 semaines à 3 mois	305 (9,6)	138 (5,6)	167 (22,8)
- > 3 mois ou jamais	1 556 (48,9)	1 451 (59,3)	105 (14,4)
Test VIH antérieur (%)	2 158 (67,9)	1 640 (67,0)	518 (70,9)
Date du dernier test VIH (%)			
- < 3 mois	88 (4,1)	53 (3,2)	35 (6,8)
- 3 à 12 mois	548 (25,4)	412 (25,1)	136 (26,2)
- > 12 mois	1 522 (70,5)	1 175 (71,6)	347 (67,0)
Nombre de tests VIH confirmés positifs (%)	17/3 179 (0,5)	13/2 448 (0,5)	4/731 (0,5)
Nombre de personnes ayant reçu le résultat du premier test VIH (%)	17/17 (100)	13/13 (100)	4/4 (100)
Nombre de personnes ayant reçu l'ensemble des résultats parmi les patients ayant un test positif (%)	15/17 ^a (88,2)	11/13 ^a (84,6)	4/4 (100)
Nombre de personnes ayant reçu l'ensemble des résultats parmi les patients ayant un test négatif (%)	2 507/3 162 (79,3)	1 891/2 435 (77,7)	616/727 (84,7)
Nombre de personnes ayant reçu l'ensemble des résultats (%)	2 522/3 179 (79,3)	1 902/2 448 (77,7)	620/731 (84,8)
Nombre de personnes prises en charge effectivement dans le service de maladies infectieuses, hôpital Saint-Antoine (%)	15 ^a (88,2)	11 ^a (84,6)	4 (100)

^a Deux patients ayant eu un TROD et connaissant déjà leur séropositivité ne sont pas revenus chercher les tests de confirmation Elisa et Western blot.

	TROD	Elisa
Négatif	2 397/2 248 (97,9%)	3 158/3 179 (99,3%)
Positif confirmé	13/2 248 (0,5%)	17/3 179 (0,5%) dont 6 TROD non faits
Faux positif	2/2 448 (0,08%)	2/3 179 (0,06%)
Indéterminé ou dissocié	36/2 448 (1,5%)	-
Total	2 448	3 179

Rendu du TROD chez 97,6% des consultants (alors que le taux était de 78% l'année précédente avec le test Elisa rendu en différé)

Prévalence de 0,5% de découvertes de séropositivité
Caractéristiques de ces patients:

- âge médian de 37 ans
- 58% originaires d'un pays d'Afrique subsaharienne
- 42% homo ou bisexuels
- 90% antécédent de dépistage > 12 mois pour 88%
- CD4 médian à 400/mm³

Sensibilité des TROD VIH réalisés sur sang total ou salive

- Comparaison de 6 TROD chez 200 patients infectés par le VIH-1 ou 2 (6 patients)

	Oraquik OF	Oraquick FSB	Vikia FSB	Determine FSB	INSTI FSB	Determine 4G FSB
Invalid test	0	0	0	4	2	33
Negative test	27	11	3	10	2	7
Weakly positive test*	10	6	1	1	4	7
Positive test	163	183	196	185	192	153
Overall sensitivity % of valid tests [95% CI]	86.5% [81–90.5]	94.5% [90.4–96.9]	98.5% [95.6–99.5]	94.9% [90.8–97.2]	99% [96.3–99.7]	95.8% [91.6–97.9]

Sensitivity was calculated by dividing the sum of positive and weakly positive tests by the number of valid tests. Tests without a visible control line were considered invalid.

*only a faint band was visible, but the test was considered positive.

- Sensibilité entre 86,5% et 99% avec 60 tests négatifs (5,2%) dont 36 faux négatifs dans au moins un des 6 tests (2 patients en infection récente et les autres sous ARV efficace)
- Pas de différence en fonction des sous-types
- Sensibilité testée sur le sérum de ces faux négatifs (18 patients)

	Oraquick FSB	Vikia FSB	Determine FSB	INSTI FSB	Determine 4G FSB
Positive test in serum	6/11	3/3	10/10	1/2	7/7
Overall serum sensitivity % [95% CI]	97.5% [94.2–98.9]	100% [98.1–100]	100% [98.1–100]	99.5% [97.2–99.9]	100% [98–100]
P	0.04	0.25	0.004	1	0.02

Performance du test VIH Determine Ag/ac sur plasma

- Etude dans une cohorte prospective de patients infectés ou à risque, en Zambie et Rwanda (Sous-type C à >80%)
 - Détection de 8/34 (23,5%) des patients en primo-infection : 7/8 par la partie Ac, 1 par la partie l'Ag

Determine Ag/Ab Combo test results	Group 1: Ag+ Ab-		Group 2: Ag+Ab+		Group 3: Ag-Ab+		Group 4: Ag-Ab-		Group 5: Ag False+ Ab-	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total number of samples	34	100	18	100	28	100	30	100	25	100
Ag negative, Ab negative	26	76.5	0	0	0	0	29	96.7	25	100
Ag positive, Ab positive	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ag positive, Ab negative	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ag weak pos, Ab negative	1	2.9	0	0	0	0	0	0	0	0
Ag negative, Ab positive	1	2.9	15	83.3	28	100	0	0	0	0
Ag negative, Ab weak pos	6	17.6	3	16.7	0	0	1	3.3	0	0

- Pas de faux + Ag, 1 faux + Ac

Positive control dilution (pg/mL)	p24 ELISA OD*	p24 ELISA Result	Combo rapid test result at 60 minutes
80	1.454	Positive	Positive
40	0.737	Positive	Positive
20	0.4	Positive	Positive
10	0.226	Positive	Negative
5	0.137	Positive	Negative
2.5	0.083	Negative	Negative
1.25	0.053	Negative	Negative
0.0625	0.043	Negative	Negative

Performance du test VIH Determine Ag/ac sur sang total

- Etude au Malawi (Sous-type C)

- Détection de 2/8 des patients en primo-infection: 2/2 par la partie Ac, aucun par l'Ag
- 14 faux positifs chez 838 personnes non infectées

Assay	Results				Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
	TP	FN	TN	FP		
Acute HIV infection						
Combo RT Ag						
Overall	0	8	824	14	0.000 (.000–.369)	0.983 (.972–.991)
HTC center	0	1	644	6	0.000 (.000–.975)	0.991 (.980–.997)
STI clinic	0	7	180	8	0.000 (.000–.410)	0.957 (.918–.982)
Ultrasensitive p24^b						
Overall	5	2	806	0	0.714 (.290–.963)	1.000 (.995–1.000)
Combo RT Ab^a						
Overall	2	6	830	6	0.250 (.032–.651)	0.993 (.984–.997)
Combo RT Ag or Ab^a						
Overall	2	6	818	18	0.250 (.032–.651)	0.979 (.966–.987)

- Manque de sensibilité majeure
- Défaut de spécificité

“Rapid HIV screening: Missed opportunities for HIV diagnosis and prevention”

- Etude comparative sur plasma de plusieurs tests rapides et de tests sérologiques de 3^{ème} et 4^{ème} génération chez 33 patients en primo-infection
(Référence= Test de détection qualitatif de l'ARN, Aptima de GenProbe)

HIV screening assay	Number of specimens that tested positive	Total number of specimens tested	Sensitivity for early HIV infection (%)	95% Confidence interval
Architect HIV-1 Ag/Ab Combo [®] *	29	33	87.8	(73.3–96.0)
Determine HIV-1 Ag/Ab Rapid Test ^{†,‡}	25	33	75.8	(59.1–88.1)
Genetic Systems HIV 1/2 + O [®]	19	33	57.5	(40.4–73.5)
Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test	11	33	33.3	(18.9–50.4)
Clearview Complete HIV 1/2 Assay	8	27	29.6	(14.8–48.6)
Unigold Recombigen [®] HIV [§]	8	33	24.2	(11.9–40.9)
Clearview HIV 1/2 Stat-Pak Assay	7	31	22.6	(10.5–39.6)
Oraquick Advance Rapid HIV-1/2 Antibody Test	7	32	21.9	(10.1–38.6)

- Sensibilité des tests rapides de 22 à 33% comparée à 55-57% pour les tests de 3^{ème} génération et 76-88% pour les tests de 4^{ème} génération.

Performance du test Oraquick VIH sur la salive et sur le sang total

- Méta-analyse: exclusion des études faites sur les enfants et sur les coinfectés
 - Sensibilité moindre de 2% du test réalisé sur la salive/sang total (98,03% vs 99,68%)
 - Spécificité similaire (99,74% vs 99,91%)

	Positive predictive value (95% credible interval)
Blood group (n=32)	
High-risk populations (n=10)	98.50% (93.10–99.79)
Low-risk populations (n=22)	97.65% (95.48–99.09)
Overall	98.03% (96.38–99.08)
Oral mucosal transudate group (n=31)	
High-risk populations (n=11)	98.65% (85.71–99.94)
Low-risk populations (n=20)	88.55% (77.31–95.87)
Overall	94.88% (87.66–98.4)

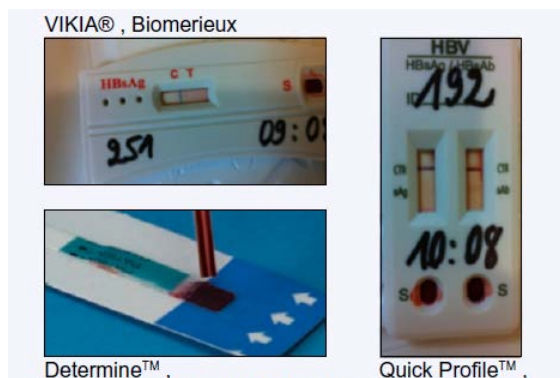
n refers to one set of true positives and false positives.

Table 2: Pooled estimates of positive predictive value

- Valeur prédictive positive similaire dans les populations à fortes prévalence mais plus faible pour le test oral dans les populations à faibles prévalence.

Performance des tests rapides pour la détection de l'Ag HBs et de l'Ac Hbs

- Etude Optiscreen B entre septembre 2010 et Août 2011 sur 3956 patients dans 10 centres parisiens sur 3 tests rapides comparés à un test Elisa de référence



	HBsAg serology ELISA		AUC (95% CI)	Se	Sp	PPV	NPV
	Positive	Negative					
VIKIA®	(n = 85)	(n = 3843)	0.982 (0.962-1.000)	96.5	99.9	97.6	99.9
Positive	82	2					
Negative	3	3841					
DETERMINE™	(n = 47)	(n = 2425)	0.968 (0.933-1.000)	93.6	100.0	100.0	99.9
Positive	44	0					
Negative	3	2425					
QUICK PROFILE™	(n = 84)	(n = 3838)	0.951 (0.919-0.983)	90.5	99.7	88.4	99.8
Positive	76	10					
Negative	8	3828					

Performance des tests rapides pour la détection de l'Ag HBs et de l'Ac Hbs

- Les faux négatifs de l'Ag Hbs étaient retrouvés principalement chez les patients avec des faibles taux d'Ag et au stade de porteur chronique inactif

Participant	ELISA			HBsAg rapid test		HBsAg titer (IU/ml)	HBsAb titer (IU/ml)	HBV viral load (IU/ml)	Hepatitis B clinical status*
	HBsAg	HBsAb	HBcAb	Reader 1	Reader 2				
VIKIA®									
I-2-124	+	-	+	-	-	5	<8	<12	Inactive carrier
I-2-309	+	-	+	-	-	2.3	<8	143	Lost to follow-up
I-8-272	+	-	+	-	-	5	<8	62	Inactive carrier
DETERMINE™									
I-2-309	+	-	+	-	-	2.3	<8	143	Lost to follow-up
I-7-14	+	+	+	?	-	90	43	>10 ⁶	Active hepatitis B ←
I-8-272	+	-	+	-	-	5	<8	62	Inactive carrier
QUICK PROFILE™									
I-2-124	+	-	+	-	-	5	<8	<12	Inactive carrier
I-2-245	+	-	+	-	-	50	<8	137	Inactive carrier
I-2-309	+	-	+	-	-	2.3	<8	143	Lost to follow-up
I-2-315	+	-	+	-	-	5226	<8	18	Inactive carrier
I-2-514	+	-	+	-	-	4.7	<8	48	Inactive carrier
I-6-36	+	-	+	-	-	7.4	<8	<12	Inactive hepatitis B with advanced fibrosis
I-8-272	+	-	+	-	-	5	<8	62	Inactive carrier
I-8-368	+	-	+	-	-	304.7	<8	884	Inactive carrier; resolved HCV co-infection

Mutant HBV avec G145R dans la région S ←

- Moins bonne sensibilité pour l'AcHbs: intérêt uniquement pour les tests positifs

	Anti-HBsAb serology		AUC (95% CI)	Se	Sp	PPV	NPV
	Positive (n = 2091)	Negative (n = 1648)					
QUICK PROFILE™			0.781 (0.769-0.792)	58.3	97.8	97.1	64.9
Positive	1219	36					
Negative	872	1612					

Performance des tests rapides pour la détection des Ac anti-VHC

- Etude américaine sur la performance du test Oraquick VHC dans le sérum, plasma, sang total et salive, chez 2206 personnes à risque ou présentant des symptômes d'hépatite.

Sensitivities and specificities of the OraQuick® HCV Rapid Antibody Test in each specimen type.

Matrix	Sensitivity ^a		Specificity ^a	
	TP	Proportion (95% CI ^b)	TN	Proportion (95% CI ^b)
Serum	756/757	99.9% (99.3%, 100.0%)	1422/1423	99.9% (99.6%, 100.0%)
Plasma	755/756	99.9% (99.3%, 100.0%)	1420/1422	99.9% (99.5%, 100.0%)
Venipuncture	753/755	99.7% (99.9%, 100.0%)	1421/1423	99.9% (99.5%, 100.0%)
Fingerstick	752/754	99.7% (99.0%, 100.0%)	1421/1422	99.9% (99.6%, 100.0%)
Oral fluid	739/753	98.1% (96.9%, 99.0%)	1418/1423	99.6% (99.2%, 99.9%)



- Excellente sensibilité et spécificité du test dans les 5 types d'échantillons (moindre sensibilité dans la salive)

Comparison of HCV seroconversion sensitivity of the OraQuick® HCV Test vs. current laboratory EIA^a.

Number of panels tested	Number of concordant visual	Number detected earlier by HCV EIA	Number detected earlier by OraQuick®	Average time to detection by HCV EIA (Days)	Average time to detection by HCV OraQuick® (Days)	Mean differential sensitivity (Days)
27	19	2	6	47.0	46.4	0.6 (0.1–1.4)

- Sensibilité identique au test sérologique de référence dans les panels de séroconversion

Performance des tests rapides pour la détection des Ac anti-VHC

- Etude coréenne sur la performance du test Oraquick VHC dans le sérum et salive, chez 137 personnes infectées par le VHC et chez 300 donneurs de sang

Specimen type	Result	Anti-HCV results by immunoassay (serum)			
		HCV patients		Healthy blood donors	
		Reactive	Non-reactive	Reactive	Non-reactive
Oral fluid	Reactive	134	0	0	0
	Non-reactive	3	0	0	300
Stored serum	Reactive	200	0	0	0
	Non-reactive	0	0	0	200

Sensibilité à 97,8% avec 3 faux négatifs (3 patients sous traitement) et spécificité à 100%

Table 2. Case profiles of false-negative cases in the oral fluid test

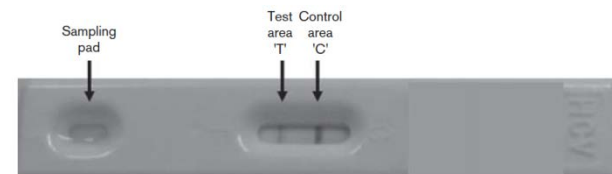
Case No.	Serum OraQuick HCV	Serum SD HCV	Architect S/C	RNA	Year of diagnosis	Treatment
31	WR	WR	3.72	Negative	1998	Peginterferon
37	R	WR	8.89	ND	2006	Interferon + Ribavirin
74	R	WR	11.70	Negative	2004	Peginterferon + Ribavirin

- Résultats comparables sur 4 panels de de séroconversion

Performance des tests rapides pour la détection des Ac anti-VHC

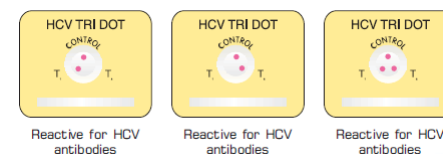
- Etude allemande sur la performance du test Toyo dans le sérum chez 84 personnes infectées par le VHC et 105 non infectées

	Toyo anti-HCV test positive	Toyo anti-HCV test negative
Patients with HCV infection	82	1
Patients without HCV infection	12	90



Sensibilité à 99% mais spécificité à 88%
(12 faux +)

- Etude en Inde sur la sensibilité du test Tridot dans le sérum chez 254 personnes à risque (transfusions répétées chez des patients thalassémiques et hémodialysés)
 - Test tridot négatif dont 40 (15,7%) positifs en Elisa et 28 (11%) positifs en ARN, 80% sont génotype3



Mauvaise sensibilité chez ces patients à haut risque

Conclusion

- Performance dépend de la valeur du test lui-même mais aussi de la population cible, de la prévalence de l'infection, des caractéristiques virales (sous-types pour le VIH, génotype pour le VHC)
- Performance dépend aussi du prélèvement: Sensibilité moindre pour les tests sur sang total et sur la salive
- Problèmes des primo-infections et des patients sous traitement (VIH et VHC) (moindre sensibilité des tests rapides par un défaut d'anticorps)
- Avenir... pour les tests détectant aussi l'Ag et les acides nucléiques
- Et aussi pour les tests multiplex permettant le dépistage de plusieurs infections (par ex: Syphilis, Hépatite B, VIH)

Conclusion

- La prescription des TDR ne doit pas être conçue pour éliminer ou affirmer un diagnostic, mais pour corroborer ou rendre moins probable une hypothèse diagnostique. Le résultat d'un TDR doit être interprété en fonction de la clinique.
- Les TROD peuvent être considérés comme « meilleurs » que les tests classiques s'il parviennent à atteindre plus de patients à risque, à dépister plus de cas et à conduire à plus de traitement, notamment chez les personnes qui méconnaissent leur infection
(En France: 50 000 pour le VIH et 250 000 pour les hépatites B et C!).