



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

La Place des Tests Rapides dans l'Hépatite C

Stéphane Chevaliez
CNR des Hépatites B, C et delta
Département de Virologie
Hôpital Henri Mondor
Créteil





JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'Interrégion Aquitaine 5 Limousin

du mercredi 11 au
vendredi 13 juin 2014
Palais des congrès de Bordeaux



Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

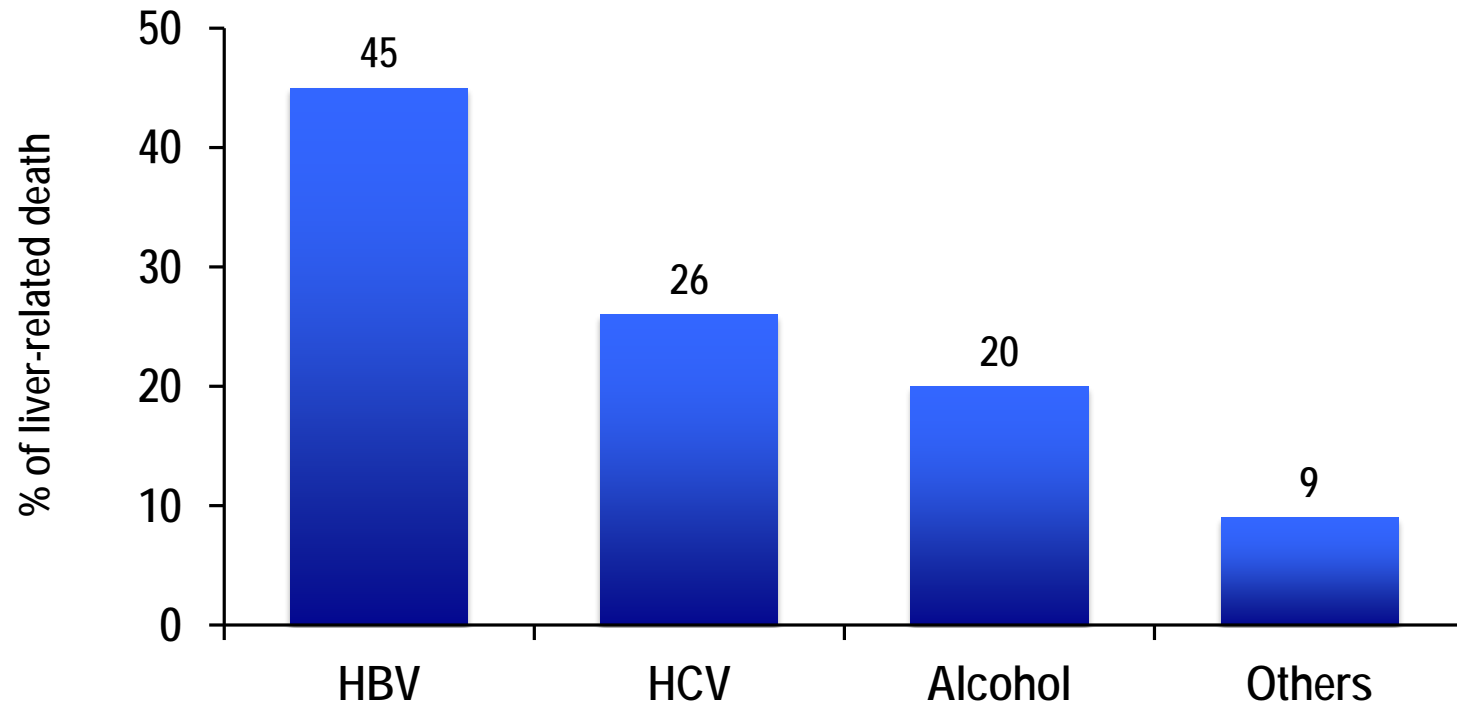
- **Intérêts financiers : Néant**
- **Liens durables ou permanents : Néant**
- **Interventions ponctuelles : GILEAD, BMS, JANSSEN, MSD**
- **Intérêts indirects : Néant**

Hepatitis C Worldwide

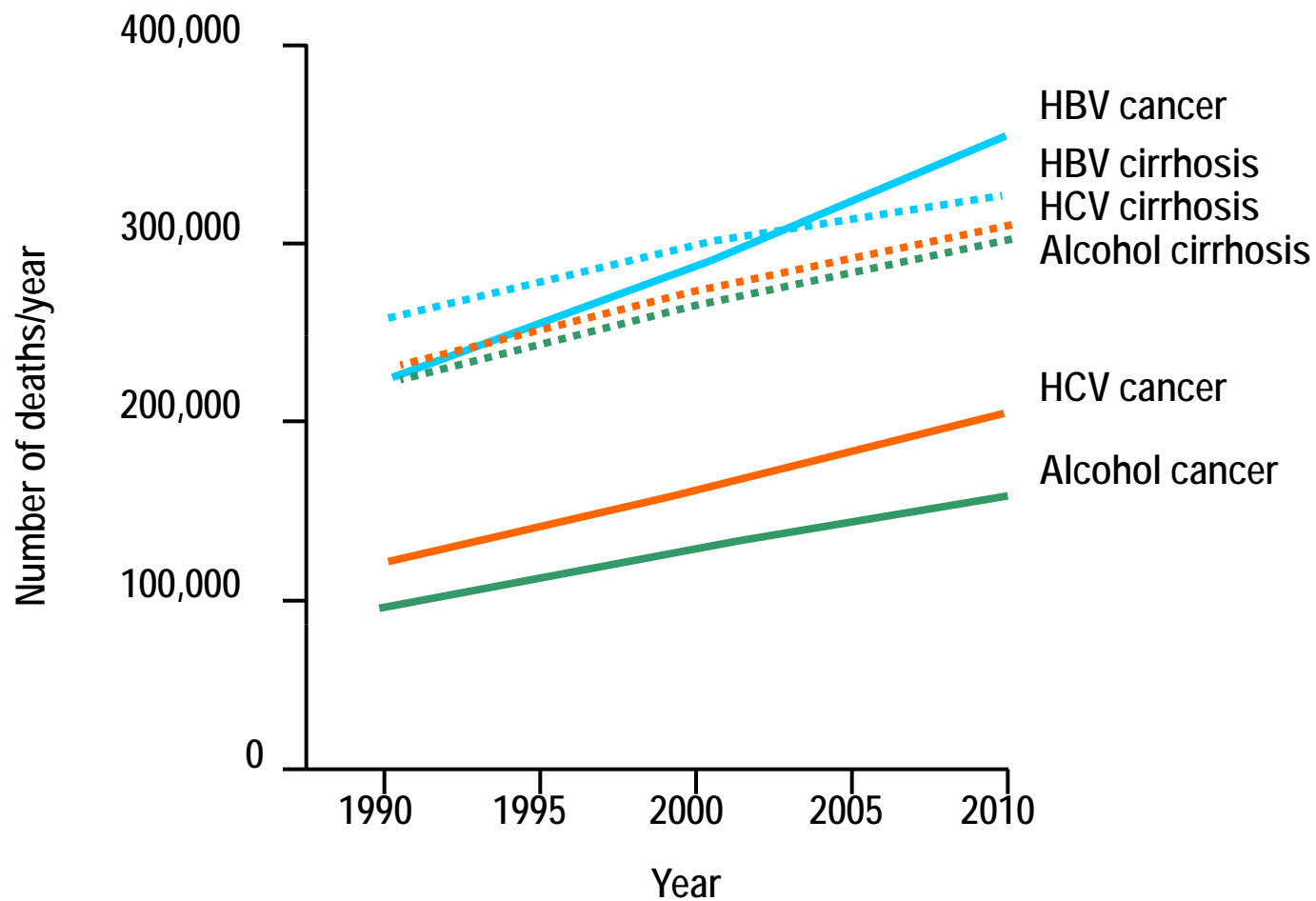
- 130-170 million people are chronically infected with HCV
- More than 350,000 deaths a year
 - 47,000 in UE and >2500 in France



Causes de Décès par CHC en 2010



Nombre de Décès Attribuables aux Hépatites Virales



Cowie et al., Hepatology 2013, AASLD abstract 23.

Hepatitis C Worldwide

- 130-170 million people are chronically infected with HCV
- More than 350,000 deaths a year
 - 47,000 in UE and >2500 in France
- Most of HCV-infected are unaware of their status
 - 50.3% in US
 - 42.6% in France

Importance du Dépistage

- Majorité des individus VHC-séropositifs ignorent leur statut
- Maladie souvent silencieuse pendant plusieurs dizaines années

Pourquoi Ignore-t-on son Statut vis-à-vis du VHC ?

- Etude conduite entre 2001 et 2010 aux Etats Unis auprès de 500 individus VHC positifs (+ARN)
- Facteurs impliqués
 - Hommes (OR : 0,302)
 - Consommation excessive d' alcool (OR : 0,207)
 - Sensation d' être en bonne santé (OR : 0,368)

Importance du Dépistage

- Majorité des individus VHC-séropositifs ignorent leur statut
- Maladie souvent silencieuse pendant plusieurs dizaines années
- Politique de dépistage insuffisante ?

Dépistage en France

	Belgium	France	Germany	Italy	Spain	United Kingdom
Overall population in 2011	11,000,000	65,000,000	81,500,000	61,100,000	46,800,000	62,700,000
Reference number for HCV prevalence	29	30	31, 32	23, 33	34–40	41, 42
Observed percentage (year) ^a	0.87 (1997)	0.84 (2004)	0.6 (2002)	4 (2005)	1.9 (1999)	0.7 (2004)
Estimated number in 2011 ^b	72,000	360,000	460,000	2,000,000	690,000	340,000
Reference number for HCV genotype distribution (%)	43	44, 45	46	47 ^c	48, 49	24, 50, 51
G1	60	56	60	62	65	44
G2/3	27	32	37	34	23	53
Other genotypes	13	12	3	4	12	3
Reference number for HCV screening	52	30	11	53	14	54, 55
Observed percentage (year)	37 (2000)	57 (2004)	40 (2004)	40 (2005)	33 (2008–2009)	30 (2004)
Estimated percentage in 2011	50	64	48	46	35	34

^aObserved prevalence was obtained from national studies during a specific period.

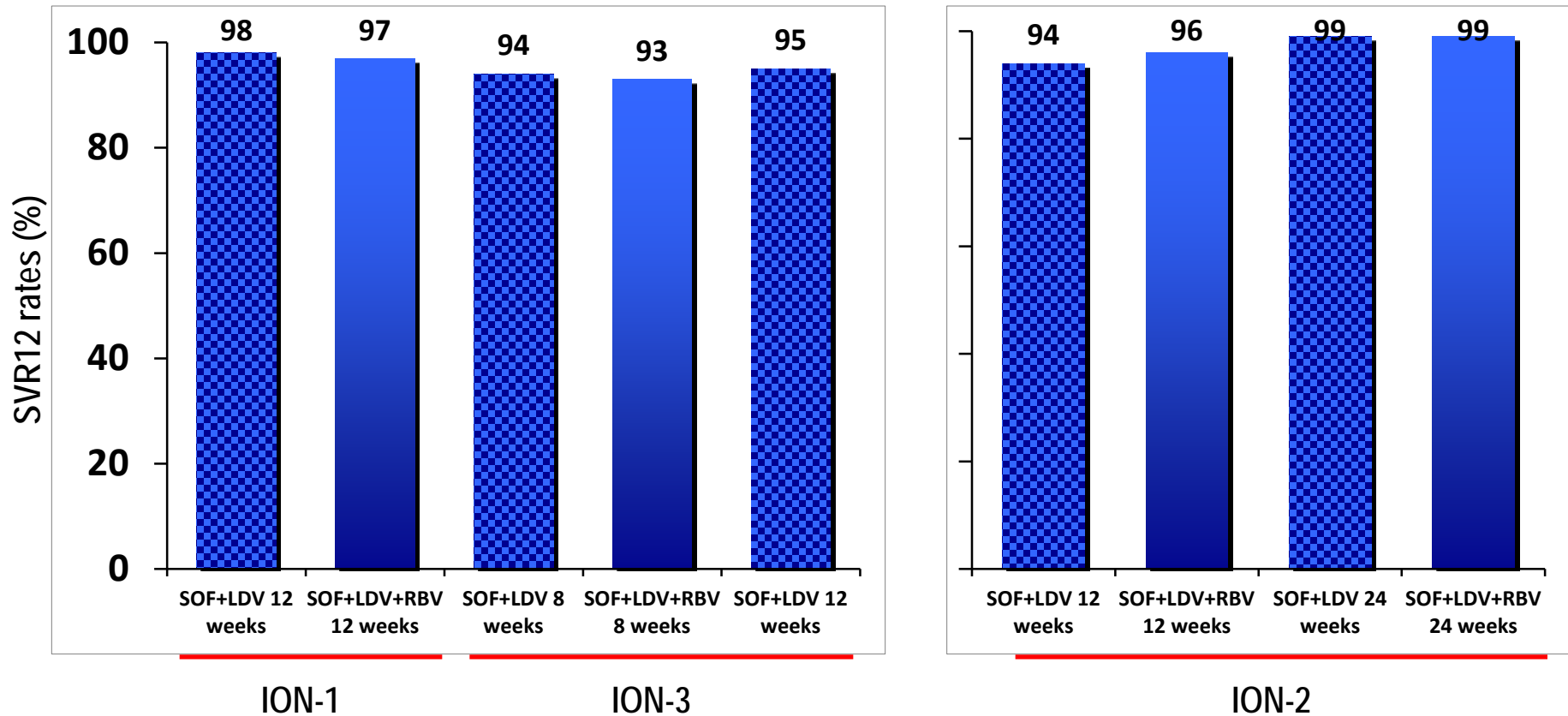
^bNumber of patients ever infected with HCV estimated by the model in 2011; this number has changed over time according to national demography and modalities of HCV infection.

^cT. Stroffolini, personal communication, 2010.

Importance du Dépistage

- Majorité des individus VHC-séropositifs ignorent leur statut
- Maladie souvent silencieuse pendant plusieurs dizaines années
- Politique de dépistage insuffisante ?
- **Nouveaux traitements très efficaces (RVS \approx 95%)**

Taux de Guérison (RVS12) avec la Combinaison SOF/LDV±RBV



Dépistage de l'Hépatite C

- **Proposé aux personnes 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

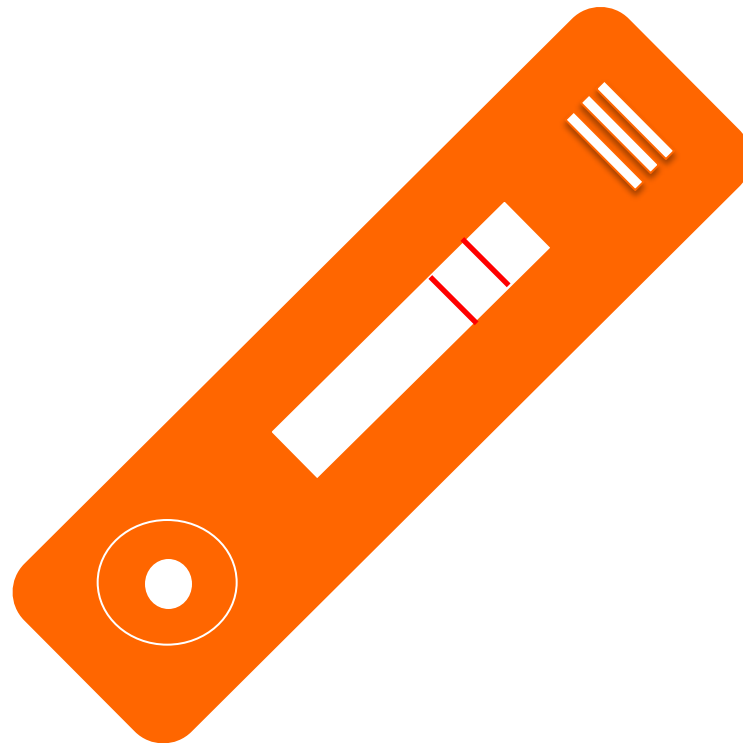
Dépistage de l'Hépatite C

- **Proposé aux personnes 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

Ce qui est Nouveau depuis le 15 mai 2014 !



Critères des POCT

- 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*)

Critères de Performance Requis pour les Dispositifs Médicaux de DIV

Marqueur	EIA	TROD
VIH	Sensibilité : 100% Spécificité : $\geq 99,5\%$	Sensibilité : 100% Spécificité : $\geq 99\%$ Variabilité "inter-lecteur" : $\leq 5\%^*$ Taux de test invalides : $\leq 5\%^*$
VHC	Sensibilité : 100% Spécificité : $\geq 99,5\%$	Sensibilité : 100% Spécificité : $\geq 99\%$ Variabilité "inter-lecteur" : $\leq 5\%^*$ Taux de test invalides : $\leq 5\%^*$
AgHBs	Spécificité : $\geq 99,5\%$ Limite de détection : ≤ 0.130 UI/ml	Spécificité : $\geq 99\%$ Variabilité "inter-lecteur" : $\leq 5\%^*$ Taux de test invalides : $\leq 5\%^*$

Spécifications techniques communes (2009/886/CE); *Performance of serology assays in accordance with criteria defined by WHO.

TROD Disponibles (CE-IVD ou OMS)

	Oraquick ® HCV	Toyo® HCV	Labmen® HCV	Signal HCV v2.0	HCV TriDot 4th
Fabriquant	Orasure	Turklab	Turklab	Span Diagnostics	J Mitra & Co
Matrice biologique	Liq. craviculaire, Sang total, sérum, plasma	Sang total, sérum, plasma	Sang total, sérum, plasma	sérum, plasma	sérum, plasma
Volume nécessaire (µL)	40 (LC) 20	30	10	100	1 goutte
Délai de lecture(min)	20-40	15	15	10	3

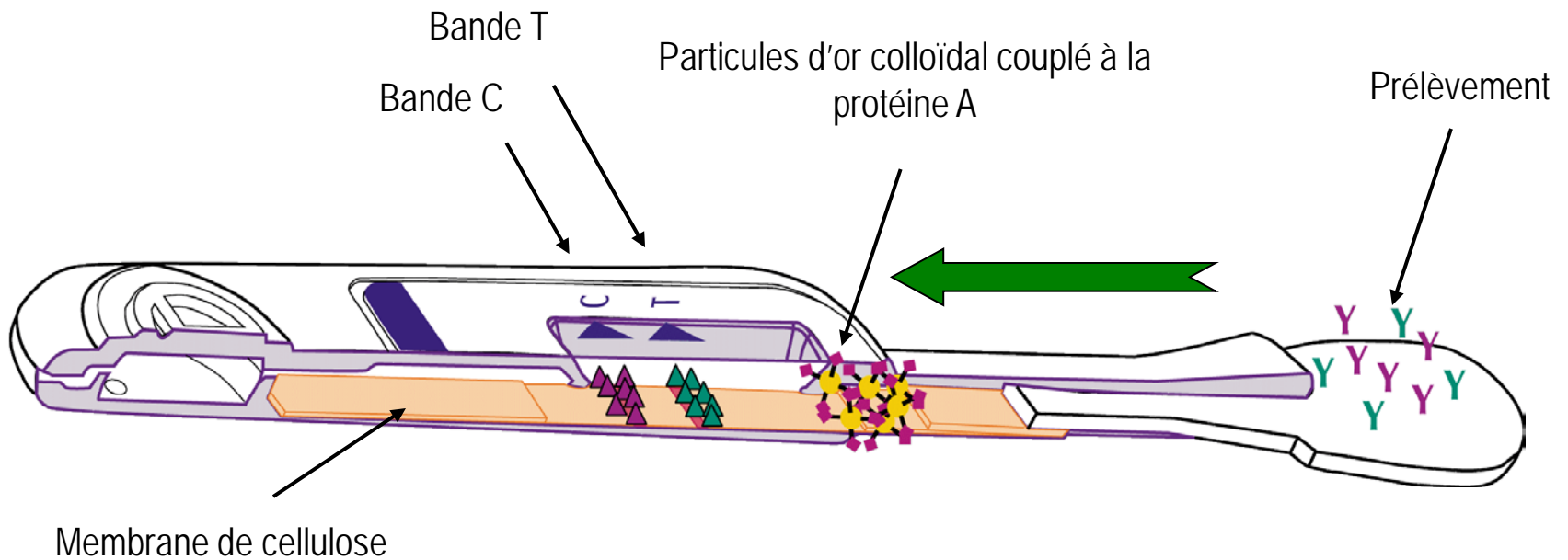
La Salive: Une Matrice Alternative Séduisante

- Recueil peu coûteux, non invasif et indolore
- Faible quantité d'anticorps naturels et de marqueurs viraux par rapport au sang

Spécimens	IgG (mg/L)	IgM (mg/L)	IgA (mg/L)
Plasma	14730	1280	2860
Salive parotidienne	0,36	0,43	39,5
Liq. craviculaire	3500	250	1110
Salive mixte	14,4	2,1	19,4

Principe des TROD

Exemple de l'OraQuick[®] HCV Ab test






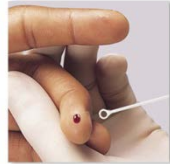
-  Ac anti-anticorps humain
-  Ag viral
-  Particules d'or colloïdal couplées à la protéine A

Schéma de l'Etude CNR à Mondor

N=533



TDR

OraQuick® HCV rapid Ab

Crevicular fluid
fingerstick whole blood

TOYO® anti-HCV

fingerstick whole blood

Labmen® HCV

venipuncture whole blood

Reference methods

Detection of Anti-HCV antibody in serum and crevicular fluid specimens*

Vitros ECI™/Ortho® HCV 3.0 ELISA Test System

Quantification of HCV RNA

m2000

Determination of HCV genotype

Phylogenetic analysis of NS5B coding region

Caractéristiques de la Population

	HCV-seropositive (n=318)	HCV-seronegative (n=171)
Age, median (years, range)	56 (27-87)	41 (18- 80)
Male, n(%)	202 (63.5)	69 (40,4)
Treatment-naïve, n(%)	300 (94.3)	0 (0)
Anti-HCV antibody ratio (s/c median, range)	27.4 (8,80-36,0) ^a	0.03 (0.01-1.79) ^b
HCV RNA (Log ₁₀ IU/mL), mean ± SD	5.80 ± 0,80	<1.10
HCV RNA > 800 000 IU/mL, n (%)	156 (49.1)	0 (0.0)
Undetectable HCV RNA (<1,10 Log), n (%)	0 (0.0)	171 (100.0)
HCV genotype, n(%)	295 (92.8)	-
1	180 (61.2)	-
2	16 (5.4)	-
3a	37 (12.6)	-
4	55 (18.4)	-
5a	3 (1.0)	-
6	4 (1.4)	-

^asignal/cutoff <10 in one subject

^b2 patients had a ratio (S/CO) upper than >1 (1.19 et 1.79), result were confirmed in one out of 22 by means of another EIA (HCV Ab PLUS Access®)

15^{es} JNl, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014

Performances des Tests Rapides à Partir de Sang Total Capillaire

	Specificity (95%CI)	Sensitivity (95%CI)	PPV	NPV
OraQuick® HCV Rapid Ab Test	100% (97.9-100.0)	99.4% (97.7-99.9)	100%	98.4%
TOYO® anti-HCV test	98.2% (94.8-99.4)	96.2% (93.3-98.0)	99.0%	93.1%
Labmen® HCV test	100% (94.4-100.0)	62.7% (54.8-69.5)	100%	49.6%

Résultats Discordants du Test OraQuick® à partir de Sang Total Capillaire

	Anti-HCV Ab in serum (S/CO)		HCV RNA (Log IU/mL)	HCV genotype	Retest (Plasma)
	Vitros ECI™	Access®			
1 - BA - 040	26.8	8.9	6.0	1b	positive
1 - TA - 360	29.0	11.1	6.1	4f	positive

Résultats Discordants du Test Toyo® à partir de Sang Total Capillaire

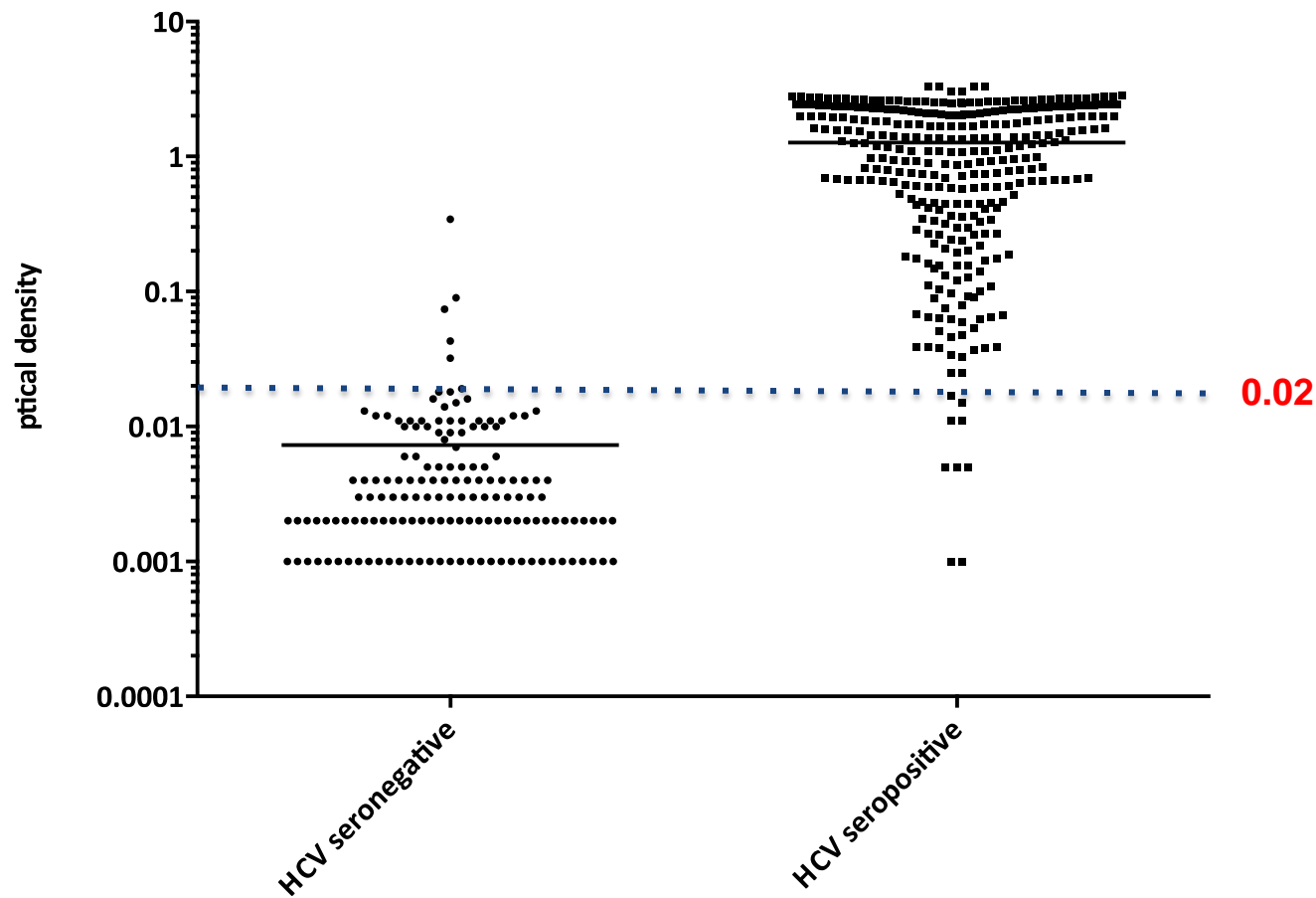
	Anti-HCV Ab in serum (S/CO)		HCV RNA (Log IU/mL)	HCV genotype	Retest (Plasma)
	Vitros Eci™	Access			
2 - FR - 023	26.1	8.6	5.8	1b	positive
2 - GU - 038	28.8	11.3	5.1	4a	positive
1 - PA - 058	8.8	4.2	2.6	ND ¹	negative
1 - BE - 122	17.7	9.3	5.8	1a	positive
1 - LE - 075	17.9	1.8	6.4	2I	negative
1 - BI - 152	24.4	10.7	6.1	1a	positive
1 - CH - 285	29.1	10.5	5.5	1b	positive
1 - NA - 077	32.6	10.1	5.5	2I	positive
1 - TA - 360	29.0	11.1	6.1	4f	positive
1 - LE - 407	31.8	11.7	6.2	1b	positive
1 - CA - 412	24.5	10.2	6.0	1a	positive
1 - LE - 414	27.0	10.3	5.55	4a	positive

¹Not determined due to low HCV viral load (2,6 Log UI/mL)

Performances des Tests Rapides à Partir de Liquide Craviculaire

	Specificity (IC95%)	Sensitivity (IC95%)	PPV	NPV
OraQuick® HCV Rapid Ab Test	100% (97.9-100.0)	98.2% (95.9-99.1)	100%	96.6%

Détection des Anticorps anti-VHC dans le Liquide Craviculaire



Résultats Discordants du Test OraQuick® à partir de Liquide Craviculaire

	Anti-VHC Abs In serum (S/CO)		Anti-VHC Abs in CF (DO) ¹	HCV RNA (Log IU/mL)	HCV genotype	Retest (Plasma)
	Vitros ECi™	Access®				
2 - TS - 093	25,7	9,8	0,893 (P)	6,6	4a	ND ^b
2 - YB - 096	28,3	9,38	- ^a	5,2	2d	ND ^b
1 - GR - 066	16,4	6,50	0,065 (P)	5,6	1b	ND ^b
1 - BA - 040	26,8	8,87	0,011 (N)	6,0	1b	positif
1 - BA - 038	30,3	11,14	0,871 (P)	2,3	ND*	ND ^b
1 - TA - 360	29,0	11,1	2,851 (P)	6,1	4f	positif

¹Crevicular fluid

^aNo specimen

^bNot determined because detection of anti-HCV antibodies was positive from fingerstick whole blood

*Not determined due to low HCV viral load (2,3 Log UI/mL)

Résultats In(in)terprétables

- **Sang capillaire**

- Grande majorité des tests était interprétable

- . OraQuick® : 99,8%

- . Toyo® : 98,5%

- . Labmen® : 99,2%

- 9 tests étaient ininterprétables (6/9 patients ARN VHC positif)

- **Liquide craviculaire**

- 99% des tests étaient interprétables

- 5 tests étaient ininterprétables

Performances du Test OraQuick® chez des Consultants en Hépatologie

	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	PPV	NPV
Fingerstick whole blood	97.4% (92.5%-99.1%)	97.4% (92.5%-99.1%)	100%	96.2%
Oral fluid	94.6% (88.6%-97.5%)	97.4% (92.5%-99.1%)	100%	92.5%

113 HCV-positive (17 HIV coinfecté and 63 with a quantifiable HCV RNA) and 88 HCV-seronegative

Performances des Tests Rapides dans une Population à Forte Prévalence

Rapid Test/sample (n=194)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Anti-HCV reactive				
Bioeasy HCV rapid Test/sera	93.15	100	100	82.8
WAMA Imuno-rapido HCV/sera	91.8	93.75	97.8	78.95
Bioeasy HCV rapid Test/whole blood	93.8	100	100	84.2
Bioeasy HCV rapid Test/saliva	76.0	100	100	57.8
WAMA Imuno-rapido HCV/saliva	81.5	93.75	97.5	62.5
OraQuick HCV test/saliva	88.5	100	100	78.1
Anti-HCV and HCV RNA reactive				
Bioeasy HCV rapid Test/sera	99.1	100	100	98.0
WAMA Imuno-rapido HCV/sera	98.2	93.75	97.3	95.7
Bioeasy HCV rapid Test/whole blood	99.1	100	100	98.0
Bioeasy HCV rapid Test/saliva	86.4	100	100	76.2
WAMA Imuno-rapido HCV/saliva	90.9	93.75	97.1	81.8
OraQuick HCV test/saliva	95.35	100	100	92.6

Performances du Test OraQuick® dans une Population à Faible Risque d'Infection VHC

- N=450 low risk subjects

Matrix	Specificity (95%CI)	Sensitivity (95%CI)
Oral fluid	100% (99.2-100)	99.2% (95.5-100)
Venous whole blood	100% (99.2-100)	100% (97.0-100)
Fingerstick whole blood	100% (99.2-100)	100% (97.0-100)
Plasma	99.8% (98.8-100) ^a	100% (97.0-100)
Serum	99.8% (98.8-100) ^a	100% (97.0-100)

^aOne subject gave a false positive result with serum and plasma

Evaluation du Test OraQuick® dans l'Investigation de Cas Groupés

- Cas index suspecté dans un service de cathétérisme cardiaque à l'origine de transmissions nosocomiales du VHC
 - Dépistage de l'ensemble des patients pris en charge dans le service
 - . TROD suivi d' un test EIA (référence)
- **Au total, 1157 individus testés**
 - 38,3% étaient des hommes, âgés de 53 ans en moyenne

Evaluation du Test OraQuick® dans l'Investigation de Cas Groupés

		ELISA VHC	
		Positif	Négatif
OraQuick® HCV Assay	Positif	16	6
	Négatif	1	1133
	Invalide	0	1

Sensibilité = 94,4%

Spécificité = 99,4%

Meta analyse

- Incluant 18 études publiées entre 1994 et 2011, soit plus de 13 000 patients
 - Stratification sur le type de matrice biologique
 - . Sang total (veineux et capillaire) : 4259 échantillons
 - . Salive : 3994 échantillons

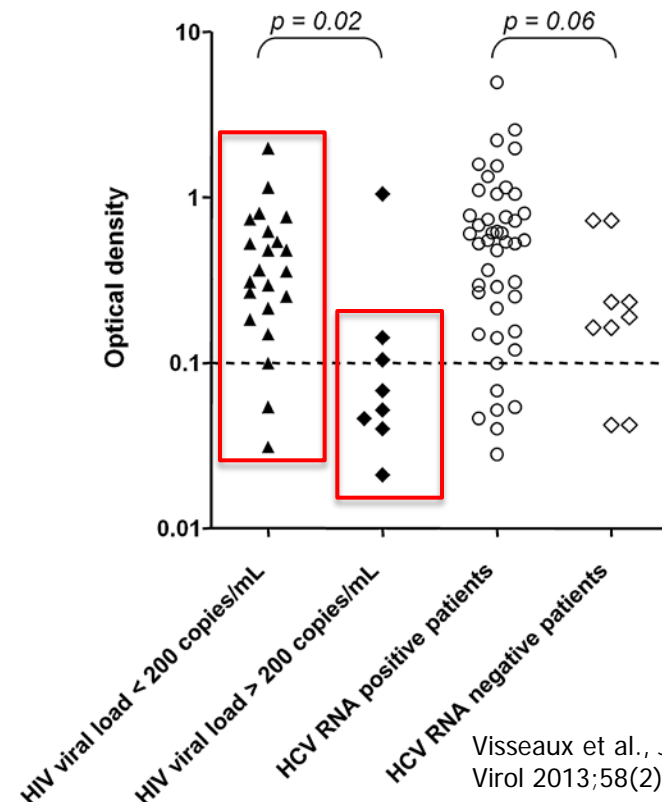
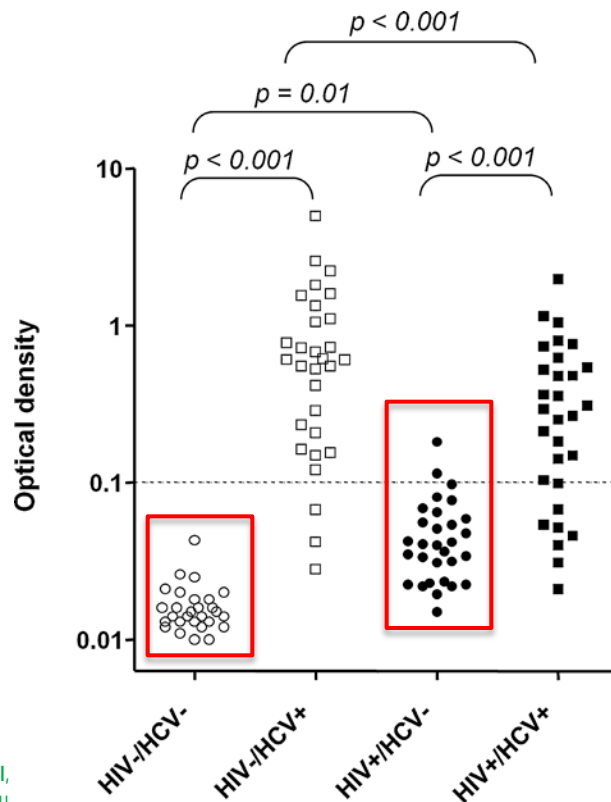
Matrice biologique	Spécificité (IC95%)	Sensibilité (IC95%)
Sang total (veineux ou capillaire)	99,5% (97,5-99,9)	98,9% (94,5-99,8)
Salive	98,2% (92,2-99,6)	97,1% (94,7-98,4)

Performances des Tests Rapides chez les Coïnfectés VIH/HVC

- Performances équivalentes ?

- Nombre plus important de faux négatifs, de faux positifs ?

- . Plus faible quantité d'Ig dans la salive chez les sujets VIH + avec réplication virale



Performances des Tests Rapides chez les Coinfectés VIH/VHC

- **100 patients inclus dans 3 études**
 - **99 patients (6,2%) dans l'étude du CDC dont 88% coinfectés^a**
 - . Quelques faux positifs avec le test Chembio[®] à partir de la salive sur uniquement 1 des 4 sites (NYC)
 - **15 patients (3,7%) dans l'étude conduite à San Diego^b**
 - . Un faux positif avec le test Chembio[®] à partir de sang capillaire
 - **15 patients (17%) dans l'étude grenobloise^c**
 - . 2 faux positifs avec le test OraQuick[®] à partir de sang capillaire
 - . 4 faux positifs avec le test OraQuick[®] à partir de la salive

Dépistage de l'Hépatite C depuis le 15 mai 2014

- **Réalisé à l'aide d' un test rapide d'orientation diagnostique (TROD)**
 - À partir de sang total capillaire prélevé par auto-piqûre (matrice à privilégier)
 - À partir de liquide craviculaire 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

L'avenir...

- Tests rapides Multiplex
- Stratégie en 2 étapes basée sur des algorithmes simples
 1. TDR
 2. DBS (si TDR positif)
 - . Afin de confirmer la sérologie positive
 - . Evaluer les autres marqueurs (sérologiques et moléculaires)