

Intérêt du dépistage par TROD VIH-VHB-VHC

Dr Julie Bottero

MD, PhD, Responsable Unité de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Jean Verdier (93)

3^{ème} Journée Régionale du groupe Vaccination Prévention de la SPILF

Contexte en France métropolitaine

■ Personnes infectées

- VIH: 150 000
- VHC: 230 000
- VHB: 280 000

■ Epidémie cachée

- VIH: 28 800 (19%)
- VHC: 70 000 (30%)
- VHB: 155 000 (55%)

→ **Sous-dépistage**

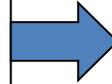
= Réservoir + retard à la prise en charge

Objectifs/ Design de l'étude

Phase I

* Objectifs :

- Valider les tests rapides VHB
- Décrire les pratiques habituelles et évaluer les algorithmes de dépistage
- Préciser l'état clinique
 - des porteurs chroniques
 - des personnes ayant des anticorps anti-HBc isolés



Phase II

* Objectif :

Evaluer l'intérêt opérationnel des tests rapides VHB en population éligible au dépistage



Phase III

* Objectif :

Evaluer l'intérêt opérationnel des tests rapides VIH, VHB et VHC en population ciblée

Phase I

- Objectifs principaux: Evaluer
 - Algorithmes de dépistage : Pratiques habituelles, Guidelines CDC
 - Tests rapides VHB: 3 tests AgHBs, 1 test AcHBs
 - L'état clinique des personnes AgHBs + ou ayant un AcHBc isolé
- Etude de soins courant multicentrique et prospective
- Inclusion et Dépistage généralisés à l'ensemble des consultants volontaires (y compris non-affiliés à la sécurité sociale, privés de libertés et/ ou ne parlant pas français)
- 4000 sujets nécessaires pour attester de la non-infériorité des TROD
- 10 centres d'inclusion avec mission de dépistage ou prévention: CDAG, CPAM, MDM, PASS, Moulin Joly, Consultation Voyage, UCSA
- 1 centre de suivi des personnes AgHBs +, ayant un AcHBc isolé ou non-immunisées: Hôpital St Antoine (SMIT/Hepato)

Performances des Tests rapides VHB

Research Article



Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France

Julie Bottero^{1,2,3,*}, Anders Boyd^{1,3,†}, Joel Gozlan^{4,†}, Maud Lemoine⁵, Fabrice Carrat^{1,2,6}, Anne Collignon⁷, Nicolas Boo⁸, Philippe Dhotte⁹, Brigitte Varsat¹⁰, Gérard Muller¹¹, Olivier Cha¹², Odile Picard³, Jean Nau¹³, Pauline Campa³, Benjamin Silbermann¹⁴, Marc Bary¹⁵, Pierre-Marie Girard^{1,2,3}, Karine Lacombe^{1,2,3}

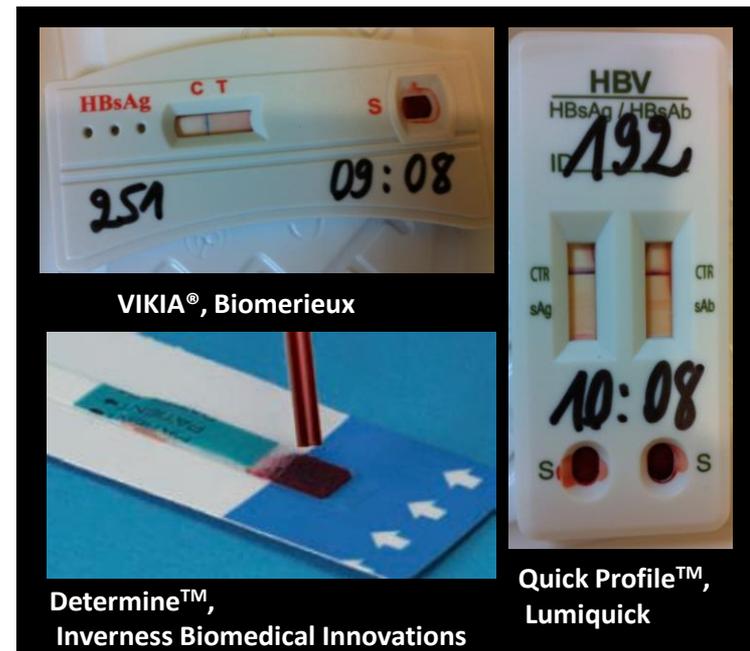
J Hepatol. 2013 Mar;58(3):473-8

Interprétation des méthodes de dépistage

Sérologie

HBV infection status	HBV serology		
	HBsAg	anti-HBc Ab	anti-HBs Ab
HBsAg-positive	+	+/-	+/-
Resolved infection	-	+	+
Isolated anti-HBc Ab+	-	+	-
Vaccinated	-	-	+
Non-immunized	-	-	-

Tests rapides AgHBs et AcHBs



Performances des TROD AgHBs

	Patients	AUC, [95% CI]	Se	Sp
Vikia® HBsAg	3956	0.98 [0.96 - 1.00]	96.5	99.9
Quick Profile™ HBsAg	3950	0.95 [0.92 - 0.98]	90.5	99.7
Determine™ HBsAg	2478	0.97 [0.93 - 1.00]	93.6	100

- Excellentes spécificités : comprises entre 99.7 et 100%
- Bonnes mais imparfaites sensibilités
- Équivalence Biomérieux/ Determine mais infériorité Lumiquick
- Défaut de sensibilité le plus souvent sans impact clinique
 - Faux négatifs = essentiellement patients à titre AgHBs et CV VHB faibles: au stade de portage chronique inactif

Performances des TROD *AcHBs*

	Patients	AUC, [95% CI]	Se	Sp
Quick Profile™ HBsAb	3767	0.78 [0.77 - 0.79]	58.5	97.8

- Seul le test AcHBs Quick Profile™ a pu être évalué
 - Très bonne spécificité (Sp= 97.8%)
 - Faible sensibilité (Se= 58.3%)
 - Sans corrélation entre faux négatifs et titre des Ac anti-HBs
- Test fiable si positif / non fiable si négatif
 - Intérêt ?

Performances des pratiques actuelles et des recommandations de dépistage

OPEN ACCESS Freely available online



Current State of and Needs for Hepatitis B Screening: Results of a Large Screening Study in a Low-Prevalent, Metropolitan Region

Julie Bottero^{1,2,3*}, Anders Boyd¹, Maud Lemoine⁴, Fabrice Carrat^{1,2,5}, Joel Gozlan⁶, Anne Collignon⁷, Nicolas Boo⁸, Philippe Dhotte⁹, Brigitte Varsat¹⁰, Gerard Muller¹¹, Olivier Cha¹², Nadia Valin³, Jean Nau¹³, Pauline Campa³, Benjamin Silbermann¹⁴, Marc Bary¹⁵, Pierre-Marie Girard^{1,2,3}, Karine Lacombe^{1,2,3}

PLoS One. 2014 Mar 24; 9(3):e92266

Performances des *pratiques de dépistage*

	N	AgHBs		Performance	
		Oui (n= 85)	Non (n= 3844)	Se	Sp
ATCD déclaré de dépistage VHB					
Oui	1199	31 (36.5)	1168 (30.4)	36.5	69.6
Non	2730	54 (63.5)	2676 (69.6)		
Indication au dépistage selon le médecin					
Oui	2615	74 (87.1)	2541 (66.1)	87.1	33.9
Non	1313	11 (12.9)	1302 (33.9)		

- 3929 sujets / 85 infectés (Prévalence= 2.2%)
- 1/3 des sujets déclarent avoir déjà eu un dépistage VHB
- Pratiques déclarées
 - Bonne sensibilité mais opportunités manquées pour 13% des sujets infectés
 - Faible spécificité : 67% de la population d'étude aurait été dépistée

Performances des *recommandations de dépistage*

	N	AgHBs		Performance	
		Oui (n= 85)	Non (n= 3844)	Se	Sp
ATCD déclaré de dépistage VHB					
Oui	1199	31 (36.5)	1168 (30.4)	36.5	69.6
Non	2730	54 (63.5)	2676 (69.6)		
Indication au dépistage selon le médecin					
Oui	2615	74 (87.1)	2541 (66.1)	87.1	33.9
Non	1313	11 (12.9)	1302 (33.9)		
Indication au dépistage selon le CDC					
Oui	2735	85 (100)	2650 (68.9)	100	31.1
Non	1194	0	1194 (31.1)		

- Recommandations du CDC
 - Excellente sensibilité: Tous les patients AgHBs+ sont dépistés
 - Faible spécificité: 31%. Algorithme suffisamment ciblé?
- Performances des pratiques déclarées < Recommandations CDC (P=0.007)

Facteurs associés au portage de l'AgHBs

	HBsAg (+)
Sexe Féminin	0.5 [0.31 - 0.82]
ATCD déclaré de vaccination VHB	0.36 [0.16 - 0.82]
Pays de naissance en zone de moyenne à forte endémicité VHB	32.92 [4.37 – 248.08]
Parent(s) originaire(s) d'un pays en zone de moyenne à forte endémicité VHB	4.05 [2.17 – 7.55]
Proche infecté par le VHB	2.30 [1.23 – 4.30]
Homme ayant des relations sexuelles avec des hommes	-
Multipartenariat sexuel	-
ATCD d'usage de drogue par voie intraveineuse	19.05 [3.18 – 114.06]
Précarité sociale	1.87 [1.04 – 3.36]

Comparaison des facteurs associés au portage de l'AgHBs et aux pratiques de dépistage

	HBsAg (+)	ATCD de dépistage VHB	Indication au dépistage selon le médecin
Sexe Féminin	0.5 [0.31 - 0.82]	-	-
ATCD déclaré de vaccination VHB	0.36 [0.16 - 0.82]	2.5 [2.14 – 2.91]	0.26 [0.21 – 0.3]
Pays de naissance en zone de moyenne à forte endémicité VHB	32.92 [4.37 – 248.08]	-	-
Parent(s) originaire(s) d'un pays en zone de moyenne à forte endémicité VHB	4.05 [2.17 – 7.55]	1.62 [1.35 – 1.94]	1.32 [1.08 – 1.61]
Proche infecté par le VHB	2.30 [1.23 – 4.30]	1.82 [1.40 – 2.37]	-
Homme ayant des relations sexuelles avec des hommes	-	3.03 [2.40 – 3.83]	0.74 [0.58 – 0.96]
Multipartenariat sexuel	-	2.04 [1.60 – 2.62]	-
ATCD d'usage de drogue par voie intraveineuse	19.05 [3.18 – 114.06]	4.33 [1.44 – 13.03]	-
Précarité sociale	1.87 [1.04 – 3.36]	-	2.04 [1.60 – 2.62]

- Sous-estimation majeure de l'impact du pays de naissance

➤ **Limites de l'étude**

- Biais d'observation
 - Pratiques actuelles évaluées de manière déclarative: surévaluation probable de la proposition de dépistage
- Echantillon non représentatif de la population française

Mais

- Large représentation des différents groupes à risque
- Large échantillon de sujets et de médecins
- Résultats cohérents avec ceux d'autres études

➤ **Comment améliorer les pratiques de dépistage?**

- Augmenter le dépistage des migrants et des personnes en situation de précarité sociale
- Appliquer les recommandations du CDC ?
 - Malgré une faible spécificité
 - Objectifs multiples du dépistage
- Autre algorithme ?

Etat clinique suite au dépistage

- Sujets AgHBs (+), N= 146
 - CV VHB > 2000 UI: 18.4%
 - Co-infection Delta : 5,7% / VHC : 1,4%
 - Fibrose F3-F4: 6,3% (\geq F2 : 12,3%)
 - 2 (1.4%) CHC
 - 15,7% de sujets à traiter
 - 54,2% de personnes en situation probable de portage chronique inactif

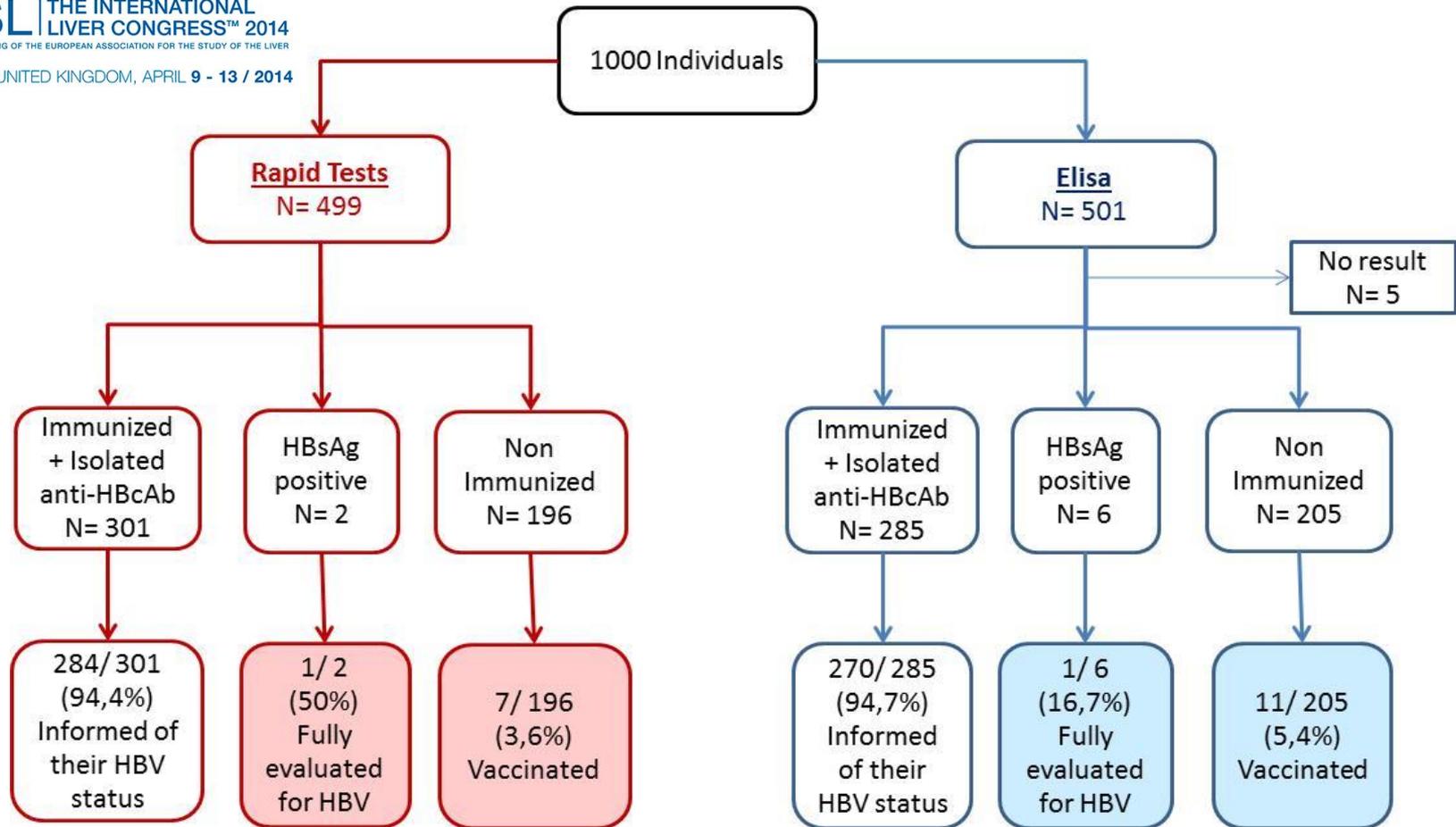
- Sujets ayant des AcHBc isolés, N= 131 (3,3%)
 - 100% ont une charge virale VHB négative
(Prévalence Hépatite B occulte = 0 [0-2,8%])



Phase II

- **Objectif:** Evaluer l'intérêt opérationnel des TROD VHB en population éligible au dépistage
- **Etude interventionnelle**, randomisée, multicentrique et prospective
- Inclusion de 1000 sujets ayant une sécurité sociale et éligibles au dépistage
- **Randomisation :**
 - Groupe 1: Dépistage par sérologie standard. Résultats décalés
 - Groupe 2 : Dépistage par TROD (AgHBs + AcHBs) + Elisa. 1ers résultats immédiats
- **Critère d'évaluation :** Taux de personnes correctement prises en charge parmi celles pouvant médicalement bénéficier du dépistage (AgHBs+ et non-immunisés)
- **5 centres** d'inclusion (CDAG, CPAM, PASS, Consultation Voyage)/
1 centre de suivi (Hôpital St Antoine)

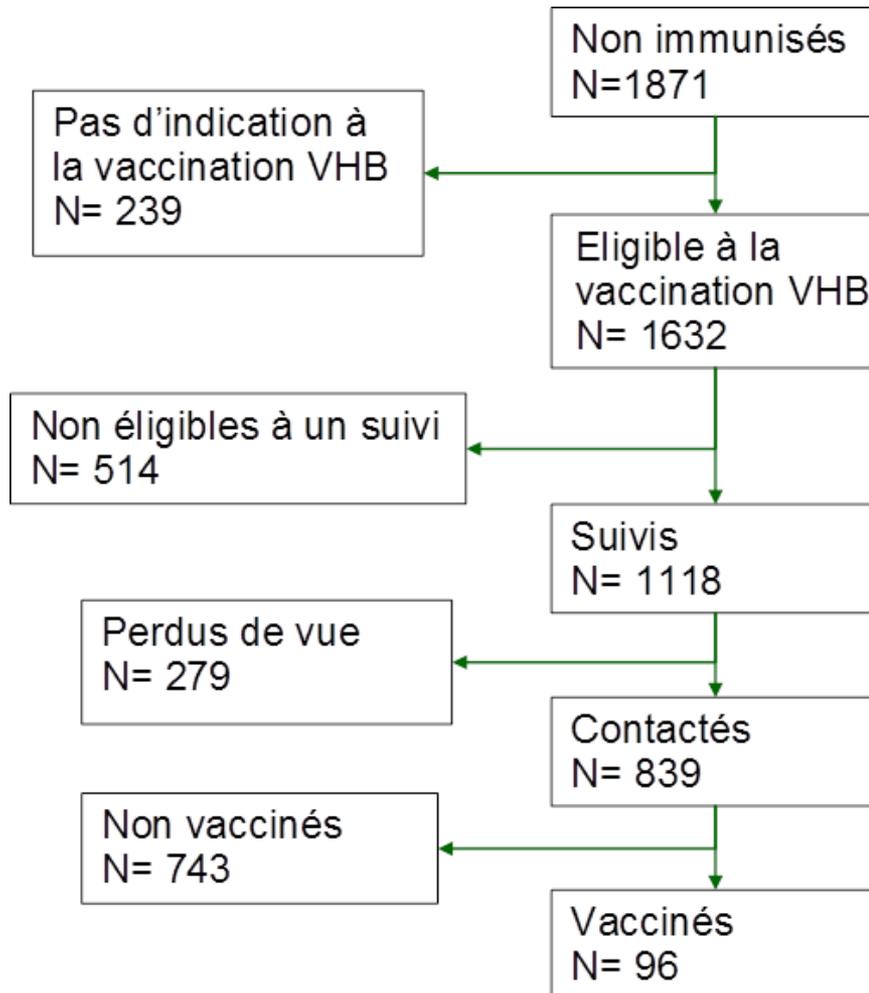
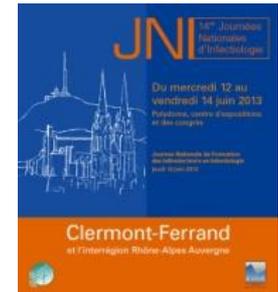
Intérêt des TROD VHB pour promouvoir le lien vers le soin ?



Pas d'impact sur la Prise en charge **thérapeutique** ou **préventive** des personnes dépistées pouvant médicalement bénéficier du dépistage (infectées ou non immunisées)

- Tests rapides AcHBs trop peu sensibles
 - Pas de possibilité de « counseling » adapté si TROD négatif
 - Accès facilité à la sérologie lors de l'étude
- Puissance insuffisante pour évaluer l'impact des TROD AgHBs chez les infectés
 - Impact des TROD AgHBs à évaluer en population ciblée
- Pratiques de vaccination post-dépistage très faibles

Pratiques de vaccination post-dépistage



Seuls 11.5% des personnes contactées avaient amorcé une vaccination 3 à 9 mois après le dépistage

Raisons de la non-vaccination

Raisons de non vaccination, n (%)	Total (N=743)
Résultats non récupérés	99 (13.3)
Vaccination non proposée par le médecin	157 (21.1)
Pas d'indication vaccinale selon le médecin	24 (3.2)
Refus du patient de se faire vacciner	222 (29.9)
- Pas de facteur de risque perçu	- 89 (12.0)
- Pense avoir déjà été vaccine	- 20 (2.7)
- Hostiles aux vaccinations en général	- 42 (5.7)
- Hostiles à la vaccination Hépatite B	- 81 (10.9)
Manque de temps, pense se faire vacciner	253 (34.1)

Raisons de non-vaccination plus liées à l'inertie globale du système qu'à une opposition franche des personnes

Déterminants individuels associés à l'initiation d'une vaccination post-dépistage

Facteurs de risque	Analyse Univariée	
	OR (95% CI)	<i>p</i>
Femme vs homme	0.73 (0.41-1.29)	0.3
Age (par année)	1.01 (0.98-1.03)	0.6
Voyage en zone de forte endémicité VHB	1.25 (0.67-2.33)	0.5
Proche infecté par le VHB	1.26 (0.51-3.11)	0.6
Homo/ Bisexuels masculins	1.59 (0.69-3.70)	0.3
Nb total de partenaires sexuels		
0-1	1.00	
≥10	0.77 (0.32-1.82)	0.6
Usage de drogue intraveineuse	7.93 (1.03-60.98)	0.05
Endémicité VHB du pays de naissance		
Faible (<2.0%)	1.00	
Intermédiaire (2.0-8.0%)	4.88 (2.11-11.28)	<0.001
Forte (>8.0%)	6.40 (2.94-13.93)	<0.001
Assurance maladie		
Sécurité sociale	1.00	
AME	3.96 (1.27-12.38)	0.02
Aucune	4.04 (1.62-10.05)	0.003

Déterminants liés au centre

- Importants écarts de pratiques selon les centres

	Centre	Sujets suivis	Sujets ayant initié une vaccination anti-VHB	Couverture vaccinale post-dépistage par type de centre
Consultations type médecine générale	N°2	105	9 (8.6)	20/320 (6.2)
	N°3	26	3 (9.7)	
	N°8	189	8 (3.6)	
CDAG	N°1	36	0 (0)	35/412 (8.5)
	N°5	177	23 (13.0)	
	N°6	199	12 (6.0)	
Centres d'accueil de migrants	N°4	9	5 (55.6)	33/81 (40.7)
	N°9	22	6 (27.3)	
	N°10	50	22 (44.0)	
Prison	N°7	17	9 (52.9)	9/17 (52.9)
Total		839	96 (11.4)	96/839 (11.4)

→ Une réorganisation des procédures post-dépistage pourrait augmenter la couverture vaccinale des populations à risque

Simultaneous Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis B-Hepatitis C Point-of-Care Tests Improve Outcomes in Linkage-to-Care: Results of a Randomized Control Trial in Persons Without Healthcare Coverage

Julie Bottero,^{1,2} Anders Boyd,¹ Joel Gozlan,^{3,4} Fabrice Carrat,^{1,5} Jean Nau,⁶ Marie-Dominique Pauti,⁷ Hayette Rougier,² Pierre-Marie Girard,^{1,2} and Karine Lacombe^{1,2}

Received 11 August 2015; accepted 15 October 2015.

Correspondence: Julie Bottero, MD, PhD, Service de Maladies Infectieuses – Hôpital St. Antoine, 184, rue du Faubourg St. Antoine, Paris 75012, France (julie.bottero@aphp.fr).

Open Forum Infectious Diseases

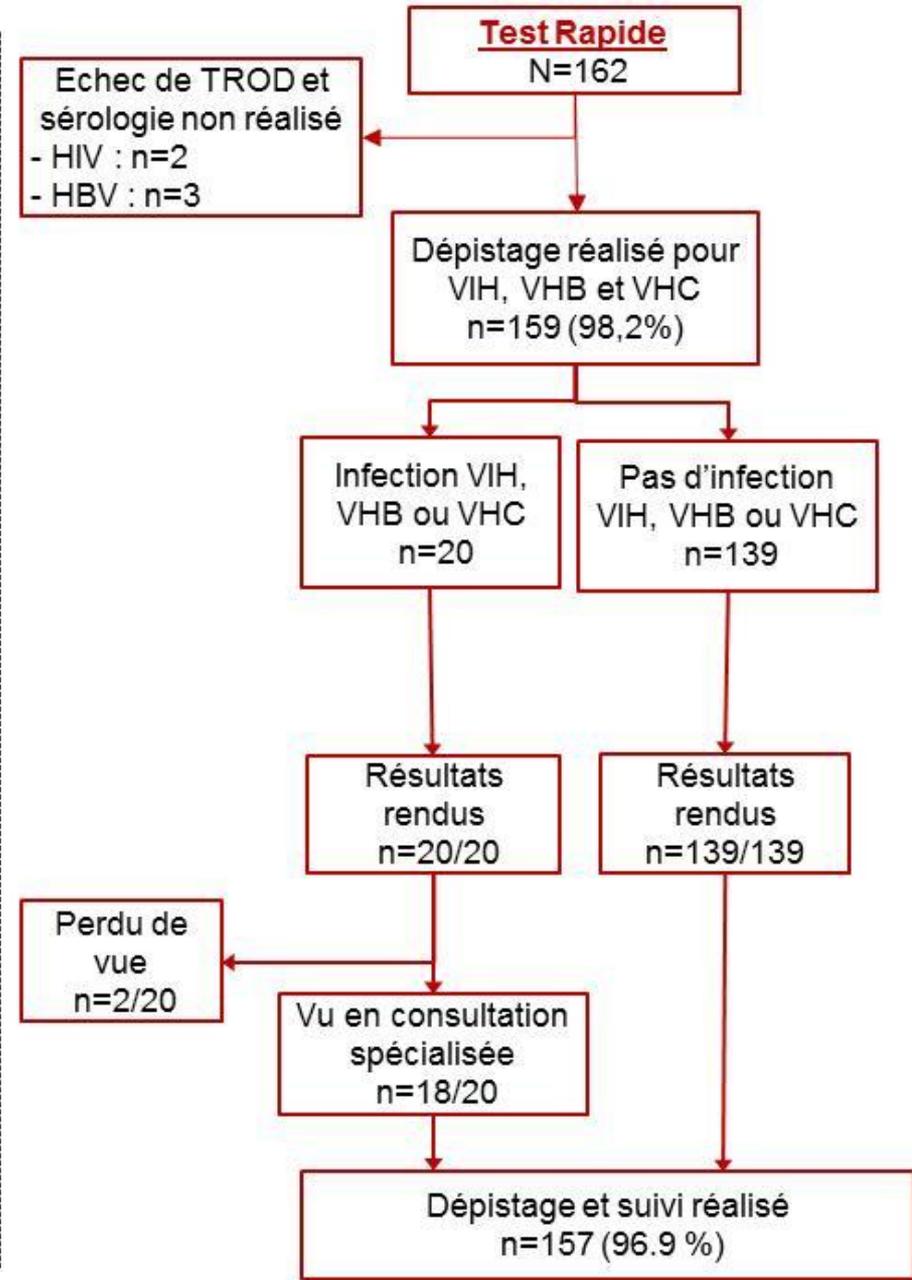
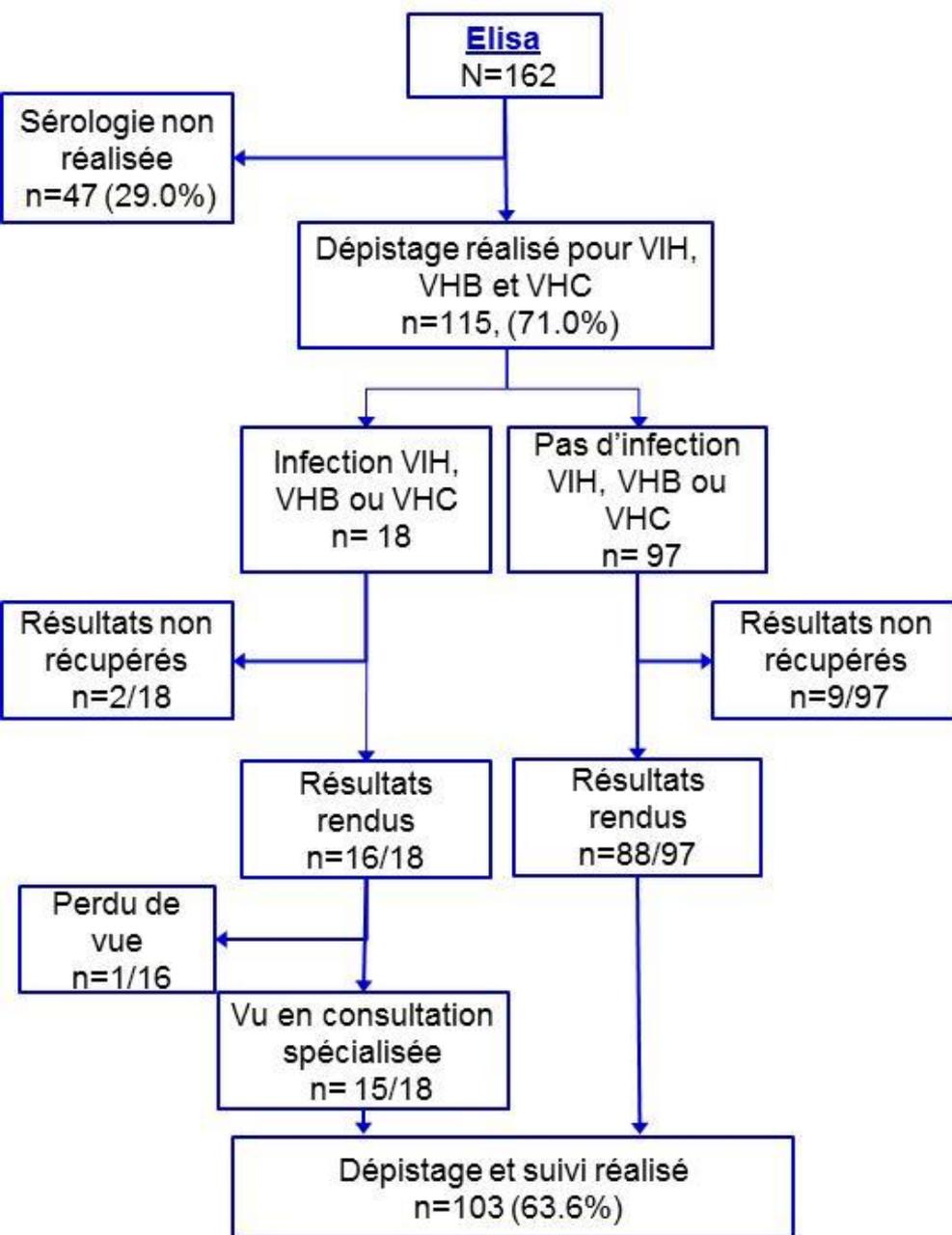
© The Author 2015. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial reproduction and distribution of the work, in any medium, provided the original work is not altered or transformed in any way, and that the work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com.

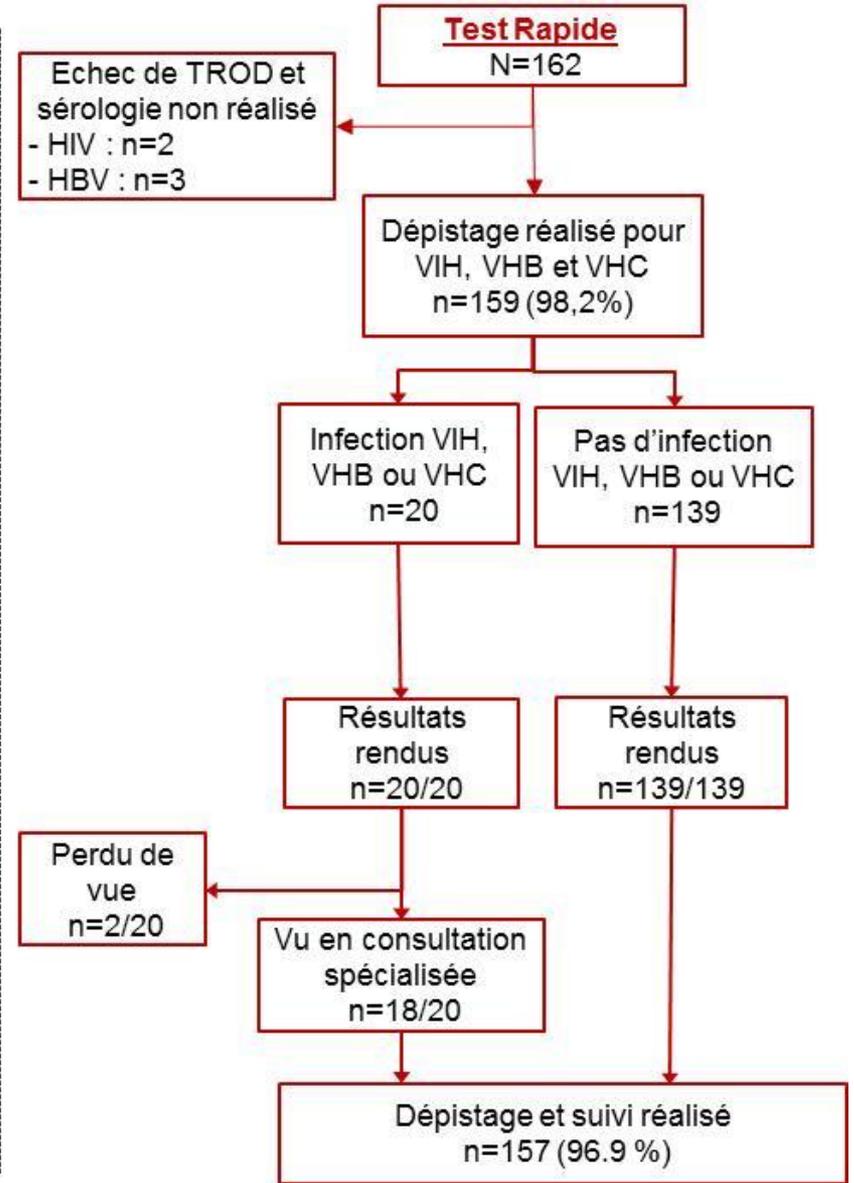
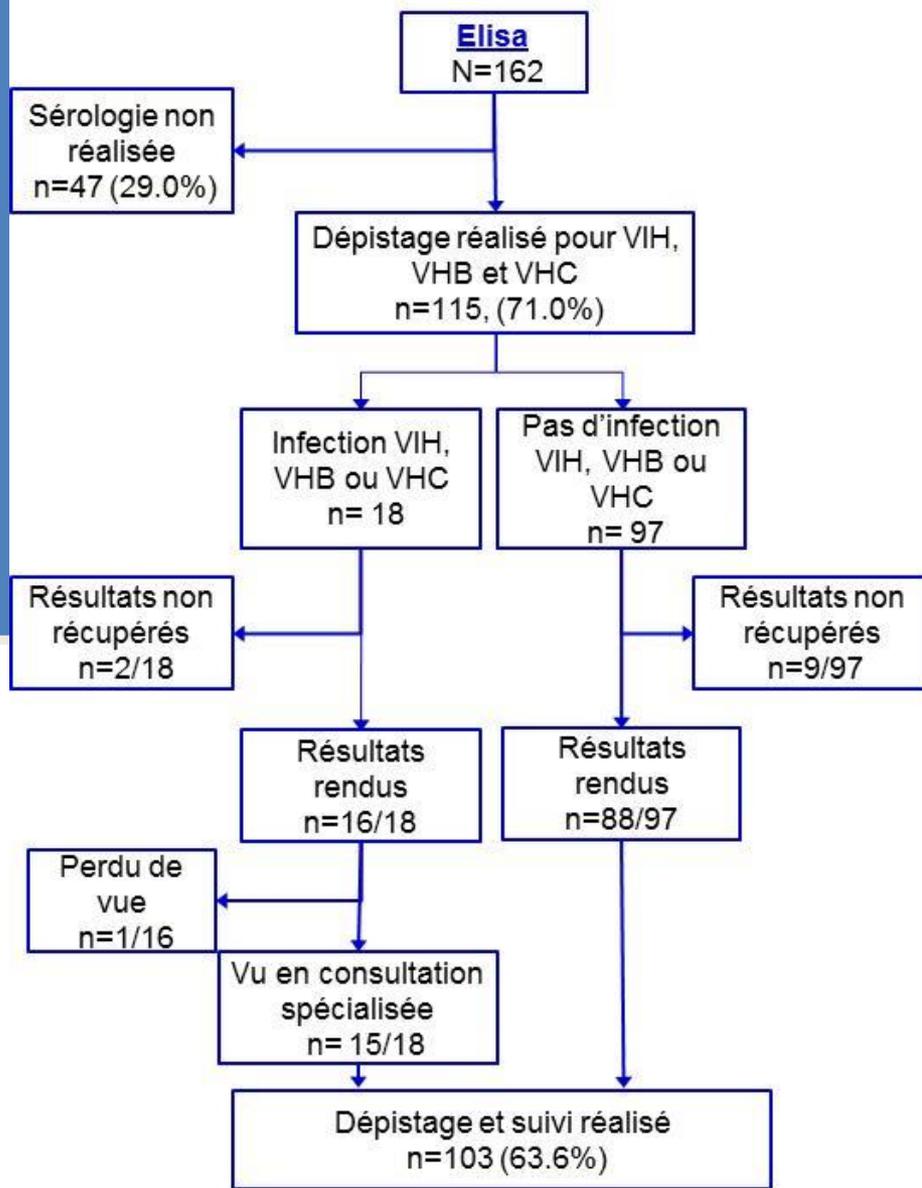
DOI: 10.1093/ofid/ofv162

According to recent estimates from the European Union (EU) and the United States (US), 15 million people (EU, 14 million; US, 1 million) are infected with hepatitis B virus (HBV), 12–13 million (EU, 9 million; US, 2.7–3.9 million) are infected with hepatitis C virus (HCV), and 3.3 million (EU, 2.2 million; US, 1.1 million) are infected with human immunodeficiency virus (HIV). In these areas, approximately two thirds of HBV-infected individuals, 50% of HCV-infected

Phase III

- **Objectif:** Evaluer l'intérêt opérationnel des tests rapides VIH, VHB et VHC en population ciblée (Population migrante précaire)
- **Etude interventionnelle**, randomisée, monocentrique et prospective
- Inclusion de l'ensemble des sujets volontaires consultant chez Médecins du Monde de Février à Juin 2013
- **Randomisation :**
 - G 1: Dépistage par sérologie standard. Résultats décalés / 1^{ère} cs
 - G 2 : Dépistage par TROD VIH, AgHBs et VHC. Résultats immédiats
- **Critères d'évaluation:**
 - Accessibilité du dépistage: Taux de personnes ayant pratiqué et eu les résultats des dépistages VIH, VHB, VHC
 - Accès aux soins: Taux de personnes infectées ayant eu un suivi spécialisé





→ Accès au dépistage nettement amélioré

→ Impact sur le lien vers le soin (en considérant les personnes infectées non dépistées)

- Echec de TROD
 - HIV : n=6 (3.7%); HBV : n=12 (7.4 %); HCV : n=1 (0.6 %)
 - Ponction capillaire insuffisante: n=6
 - Défaut de migration, n=6
- Bonne perception des TROD par les personnes et les médecins
 - 76% des personnes déclarent a priori préférer un dépistage par TROD
 - Patients infectés satisfaits de la méthode de dépistage employée, quelle qu'elle soit
 - Pas d'impact majeur, pour le médecin, de la méthode de dépistage sur le rendu de résultat positif

→ Le dépistage par TROD combinés est bien accepté et améliore nettement l'accès au dépistage

En synthèse

- Le dépistage du VHB est insuffisamment proposé aux personnes originaires de zones de moyenne à forte endémicité VHB
- L'application des recommandations du CDC pourrait largement diminuer la part des personnes infectées ignorant leur statut mais au prix de très nombreux dépistages
- 16% des personnes dépistées ont une indication à un traitement dans les mois suivant le dépistage
- Les tests rapides AgHBs sont des outils de dépistage globalement performants
- Le test AcHBs QuickProfile™ est insuffisamment sensible
- L'utilité en pratique des tests rapides VHB pour améliorer la prise en charge thérapeutique ou préventive des personnes dépistées n'a pas été établie en population générale non ciblée
- L'utilisation de TROD AgHBs couplés aux TROD VIH et VHC semble fortement améliorer la cascade de dépistage des personnes migrantes en situation de précarité sociale, à fort risque viral
- Les pratiques vaccinales post-dépistage apparaissent extrêmement faibles et le plus souvent liées à l'inertie globale du système

Remerciements

- A l'ensemble des personnes ayant participé à l'étude
- Aux équipes médicales et paramédicales nous ayant accueilli
- A l'équipe d'ARC
- A nos partenaires institutionnels : ANRS, Mairie de Paris
- Aux Laboratoires pharmaceutiques : Roche, Gilead
- Aux Producteurs de tests: Biomérieux, Lumiquick et Alere