

Place des tests de dépistage rapides

Dr L. Bocket

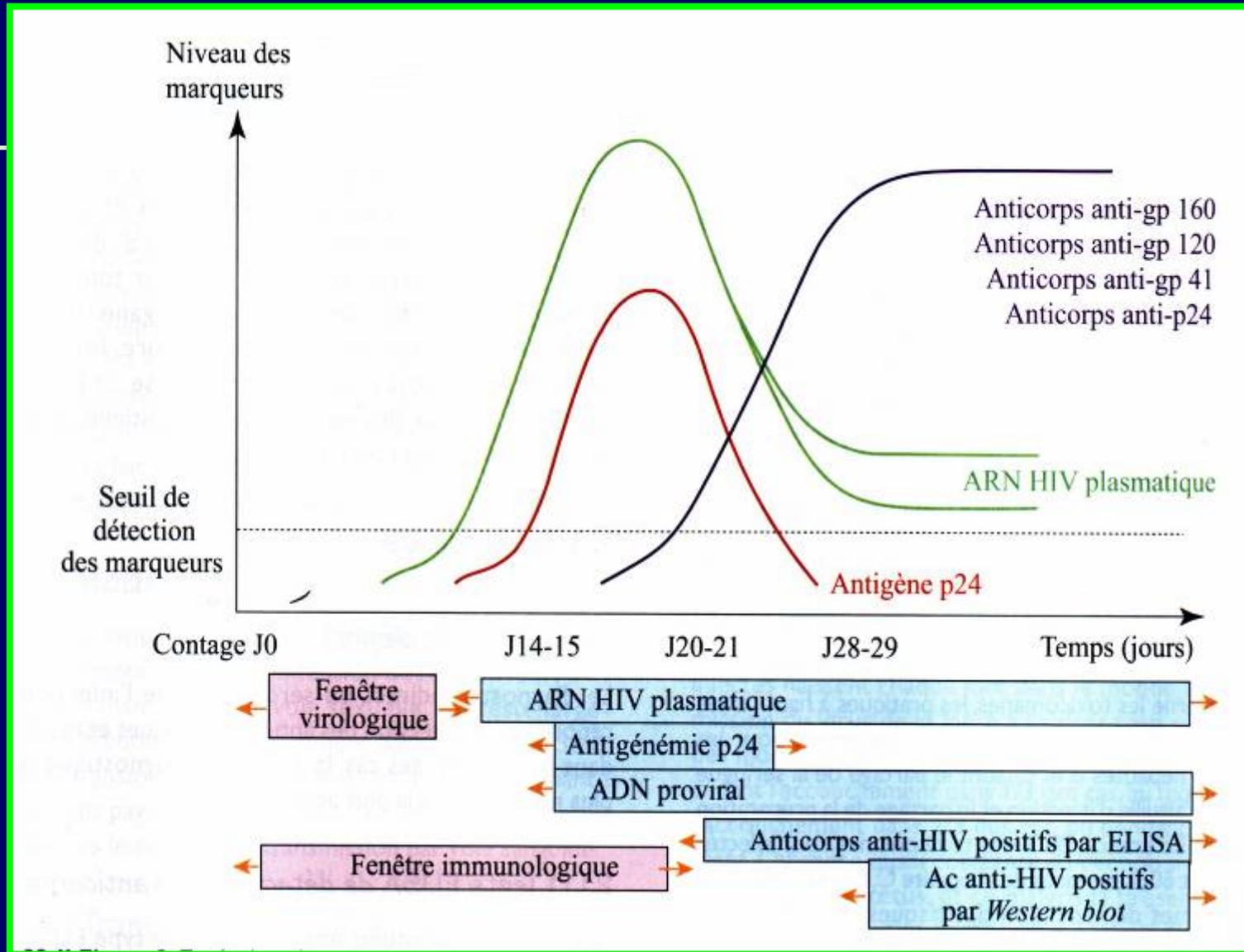
Session d'actualisation sur les A.E.V

CIFASSIH – 19 Mars 2009

les éléments du dépistage

- × diagnostic = recherche des Acs anti-VIH
 - test de dépistage des Acs
 - test de confirmation
 - ± tests complémentaires
- × préalable: connaissance de la cinétique d'apparition des marqueurs

cinétique des marqueurs viraux VIH



définitions

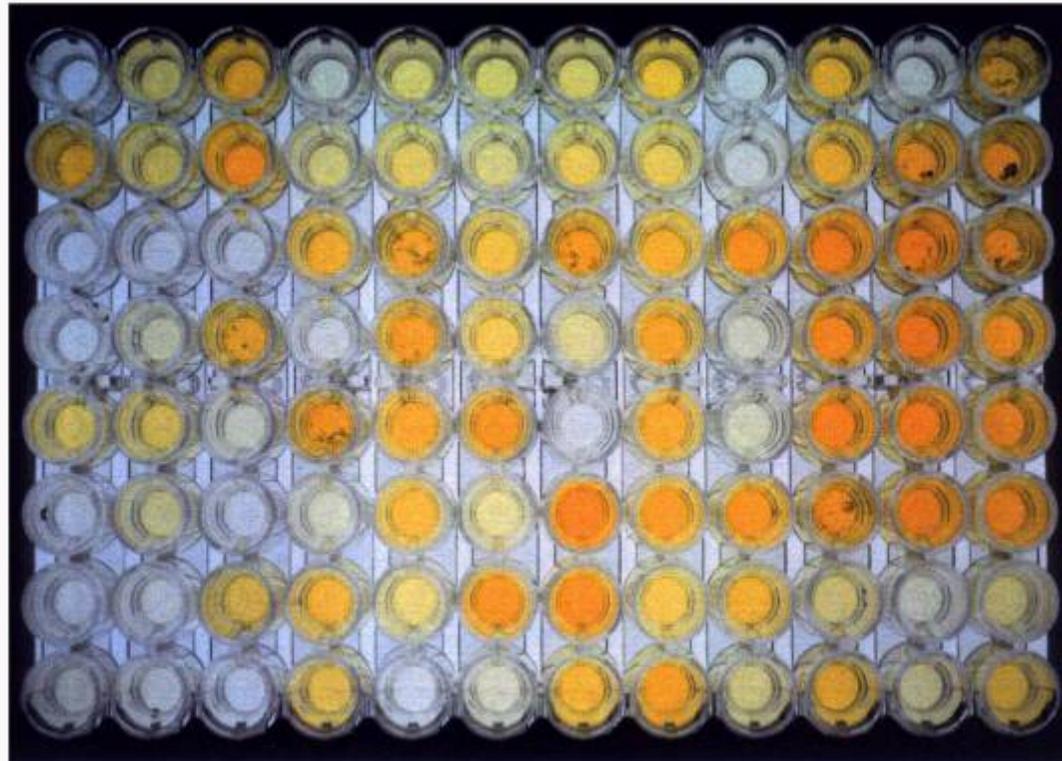
- × **TDR**: test de dépistage rapide
- × **sang total**: sang non décanté avec globules rouges et plasma, en général sang capillaire ou veineux non centrifugé. Ne peut être conservé (papier filtre ?)
- × **sérum ou plasma**: recueil après centrifugation en milieu spécialisé
- × **salive**: recueil standardisé entre gencive et lèvre inférieure: **liquide crévulaire**
- × **doctor's tests , home tests, auto-test**: TDR réalisé soit par un médecin soit directement par le patient lui-même

dépistage des Acs anti-VIH

x techniques elisa "classiques":

- réactions immuno-enzymatiques basées sur la formation d'un complexe « antigène-anticorps », révélation colorimétrique
- trousse combinées permettant la détection simultanée d'antigène et d'anticorps (4^{ème} génération)
- 1h30 à 2h30
- serum ou plasma
- séries

Test Elisa





Item	Value	Unit	Reference
WBC	12.5	10 ⁹ /L	4.0 - 10.0
RBC	4.5	10 ¹² /L	4.0 - 5.0
Hb	14.5	g/dL	12.0 - 16.0
Hct	45.0	%	37.0 - 47.0
PLT	150	10 ⁹ /L	150 - 400

DADE BEHRING

BEP III

dépistage des Acs anti-VIH

tests unitaires rapides

- × sur automates "random access" → LABM
 - mêmes exigences et performances / "classiques"
 - ~ 20 à 30 minutes
 - serum ou plasma
 - "coup par coup"



dépistage des Acs anti-VIH

tests unitaires rapides

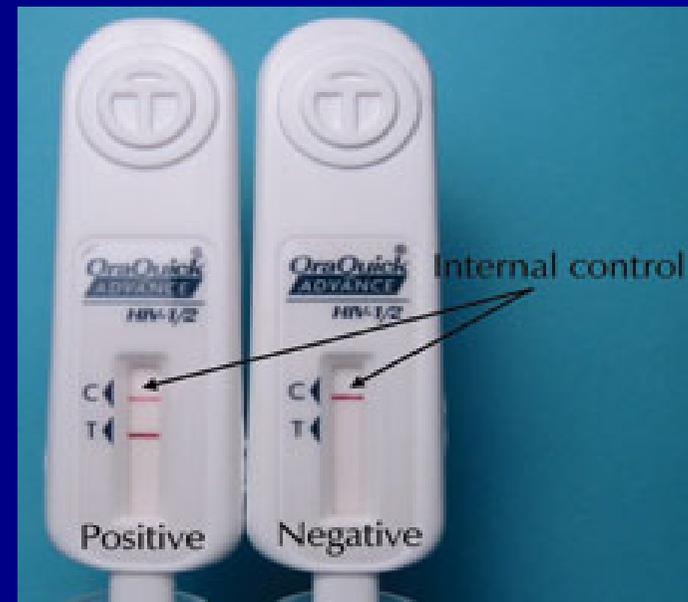
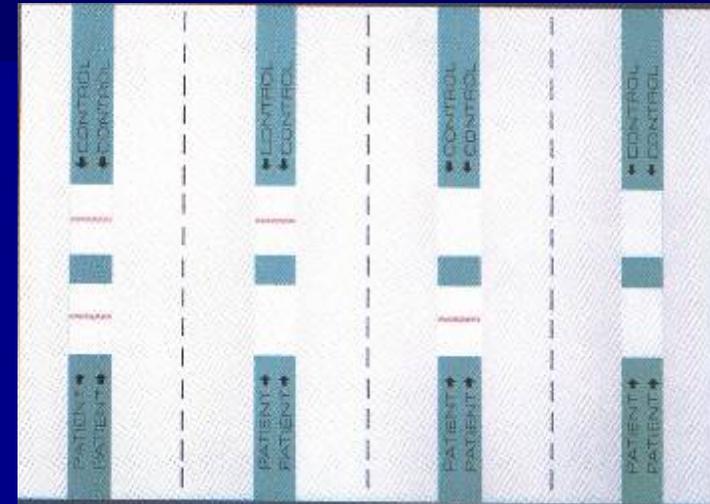
x "home" ou "doctor's" test

- exigences et performances moindres
- quelques à 10 minutes
- serum, plasma ou sang total prélevé au bout du doigt
- "salive"
- actuellement obligatoirement suivi d'1 test classique

définition TDR

- × Le groupe IVD Europe propose de remplacer la définition ambiguë par une nouvelle définition
- × *« in vitro diagnostic medical devices, uses, singly or in a small series, which involve non automated procedures and have been designed to give a fast result »*
- × **« Technique non automatisée et conçue pour donner un résultat rapidement et avec des tests réalisés de façon unitaire ou en petites séries »**

TDR: qq exemples (plus de 80 fabricants)



TDR et sang total

Whole blood

fingerstick or venipuncture

1 - Whole blood sample



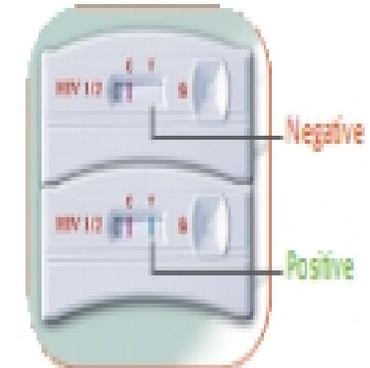
2 - Dispense 75µl of fingerstick whole blood



3 - Dispense one drop of buffer



4 - Read within 15 minutes

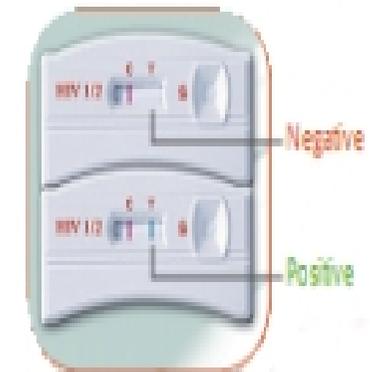


Serum or plasma

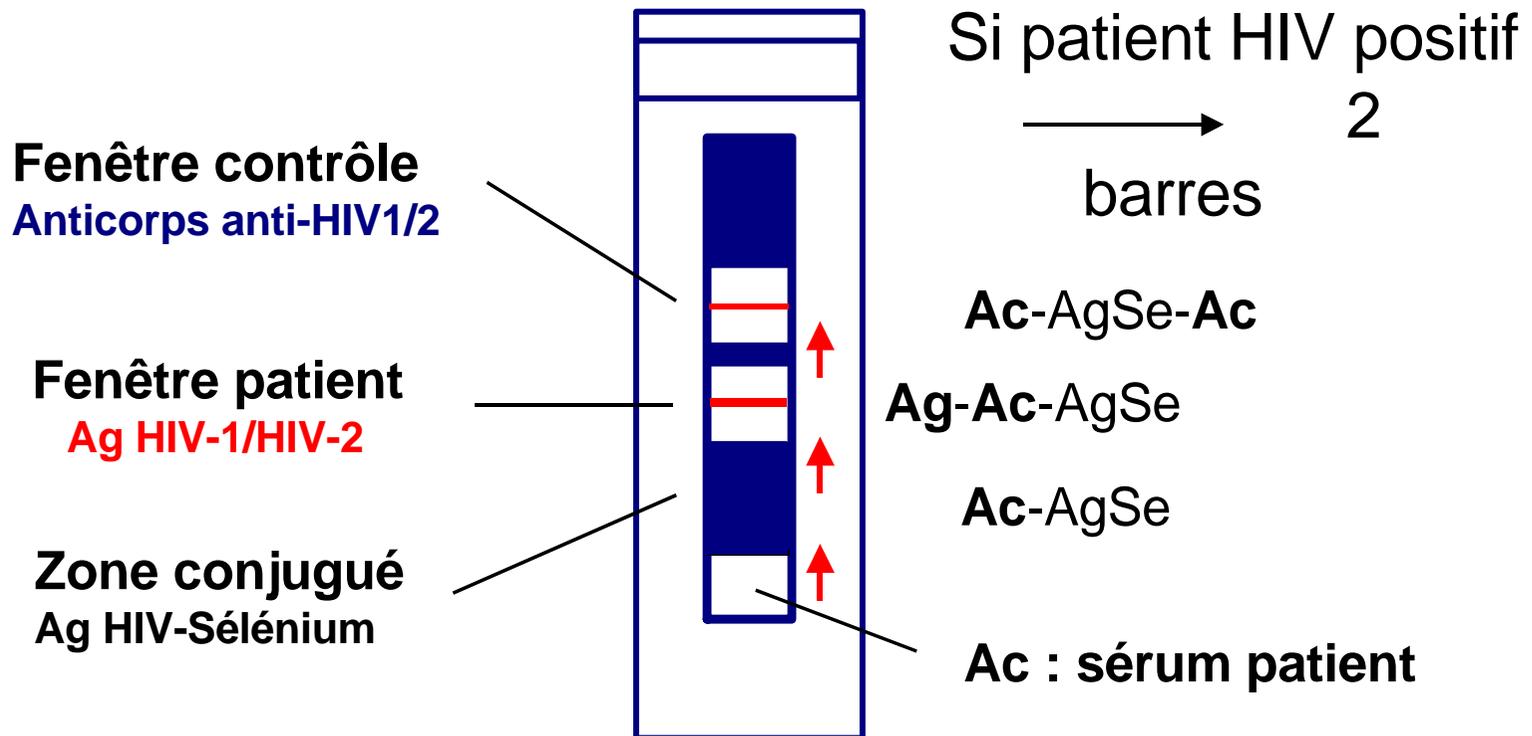
2 - Dispense 3 drops of serum or plasma



4 - Read within 15 minutes



Principe de Determine HIV-1/2



tests « salivaires »



Tests de dépistage VIH unitaires rapides



**OraQuick ADVANCE Rapid
HIV-1/2 Antibody Test**

TDR: les études

Performance of an oral fluid rapid HIV-1/2 test: experience from four CDC studies

Delaney et al, AIDS 2006; 20(12): 1655-60

OraQuick® sang total et salive/tests classiques

× sensibilité / 327 sujets HIV+:

- sang total: 99.7%
- salive: 99.1%

× spécificité / 12010 sujets HIV-:

- sang total: 99.9%
- salive: 99.6% (1 centre: 99%)

Pilot of non-invasive (oral fluid) testing for HIV within a clinical setting

Debattista J et al. *Sex Health* 2007; 4(2): 105-9

- × tests salivaires et sanguins en //
 - × OraQuick®
 - × 175 patients HIV + connus
 - 1 faux négatif / 176 tests: sensibilité de 99.4%
 - × 178 patients HIV -
 - 4 faux positifs / 178 tests: spécificité de 97.6%
- ⇒ performance tests oraux < tests sanguins limitant leur utilité.

Post-marketing surveillance of OraQuick[®] whole blood and oral fluid rapid testing

Wesolowski et al, AIDS 2006, PLoS ONE 2008

- × 368 sites (14 états), Août 2004 → Déc. 2005
 - × spécificité et valeur prédictive positive:
 - sang total: spé 99.98% / VPP 99.24%
 - salive: spé 98.7 à 99.89% / VPP 90%
 - × faux positifs non associés aux dispositifs techniques, opérateurs, conditions de stockage...
- ⇒ la confirmation après un test salivaire positif doit être effectuée sur plasma ou serum

Performance décevante d'un test salivaire de dépistage (Oraquick®) de l'infection par le VIH dans un service d'accueil des urgences

Walensky RP, CROI 2008, Abs. 534

× méthodes

- service d'accueil des urgences d'un hôpital de Boston
- critères d'inclusion
 - × adulte 18-75 ans, non connu comme VIH+
 - × conscient et consentant, comprenant l'anglais ou l'espagnol
- test Oraquick® + tests sanguins de confirmation

× résultats

- proposition du test à 2 620 patients → 849 acceptent
 - × 39 Oraquick +, 31 patients acceptent les tests de confirmation
 - × 5 patients seulement ont des tests de confirmation positifs
- indices de performance du test Oraquick®
 - × spécificité 96,9 % (vs 99,8 % annoncé par le fabricant)
 - × VPP (pour une prévalence de 0,6 %) : 16,1 %

⇒ conclusion : performance du test très décevante

False-positive oral fluid rapid HIV tests, NYC, 2005-2008

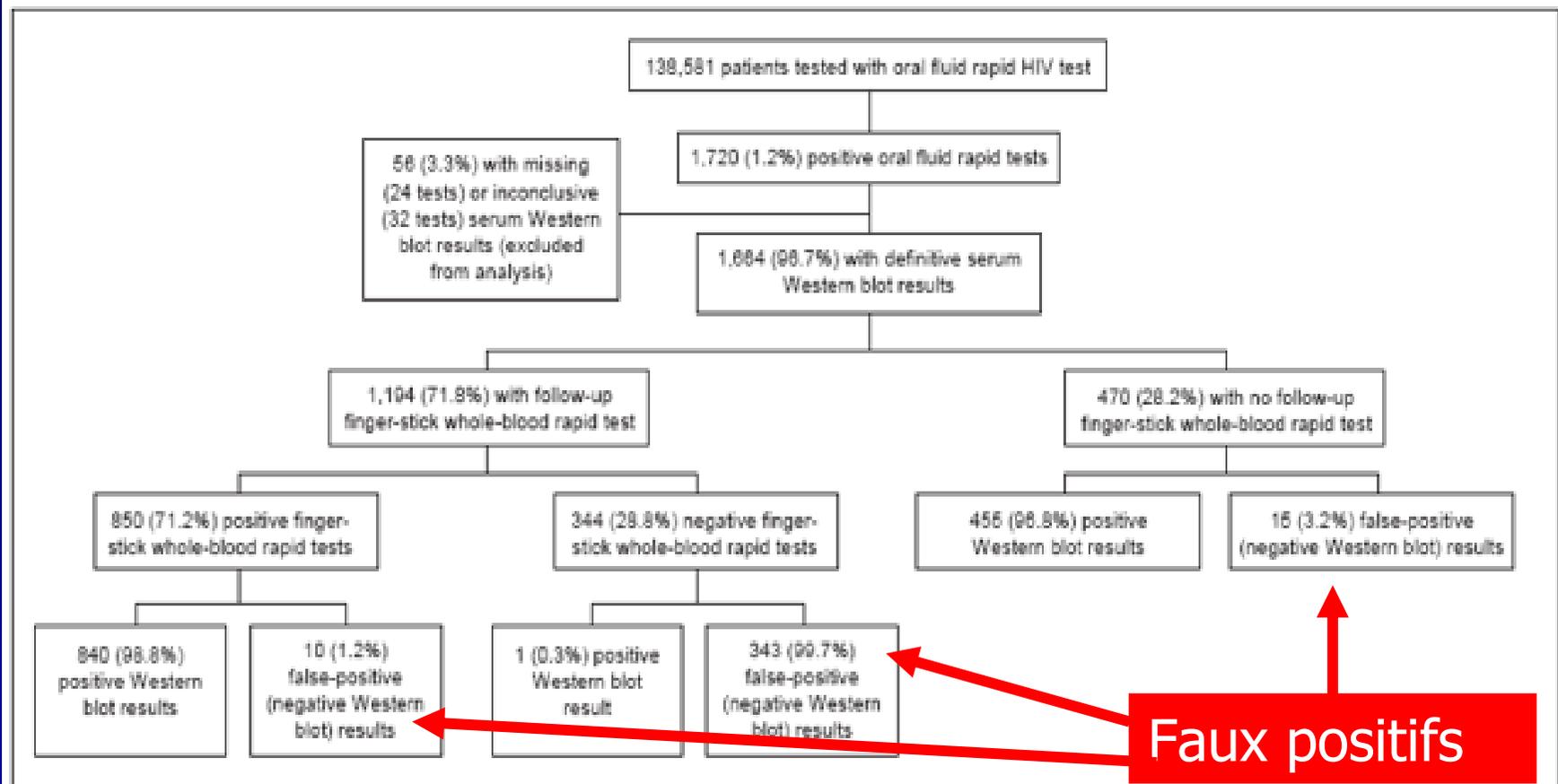
MMWR, June 20, 2008 / 57 (24); 660-665

- × OraQuick[®] brand test (OraSure Technologies)
- × 10 centres IST New-York
- × 138581 patients testés/test oral (166058 tests)
- × 1720 (1.2%) positifs → 1664 WB/serum:
 - 369 WB négatifs: **21-22% faux positifs**
- × variations de la **spécificité de 98.8 à 99.8%** dans le temps selon les mois.

False-positive oral fluid rapid HIV tests, NYC, 2005-2008

MMWR, June 20, 2008 / 57 (24); 660-665

FIGURE 2. Number and percentage of positive and false-positive oral fluid and finger-stick whole-blood rapid human immunodeficiency virus (HIV) tests, as confirmed by serum Western blot results — New York City,* December 2005–May 2008

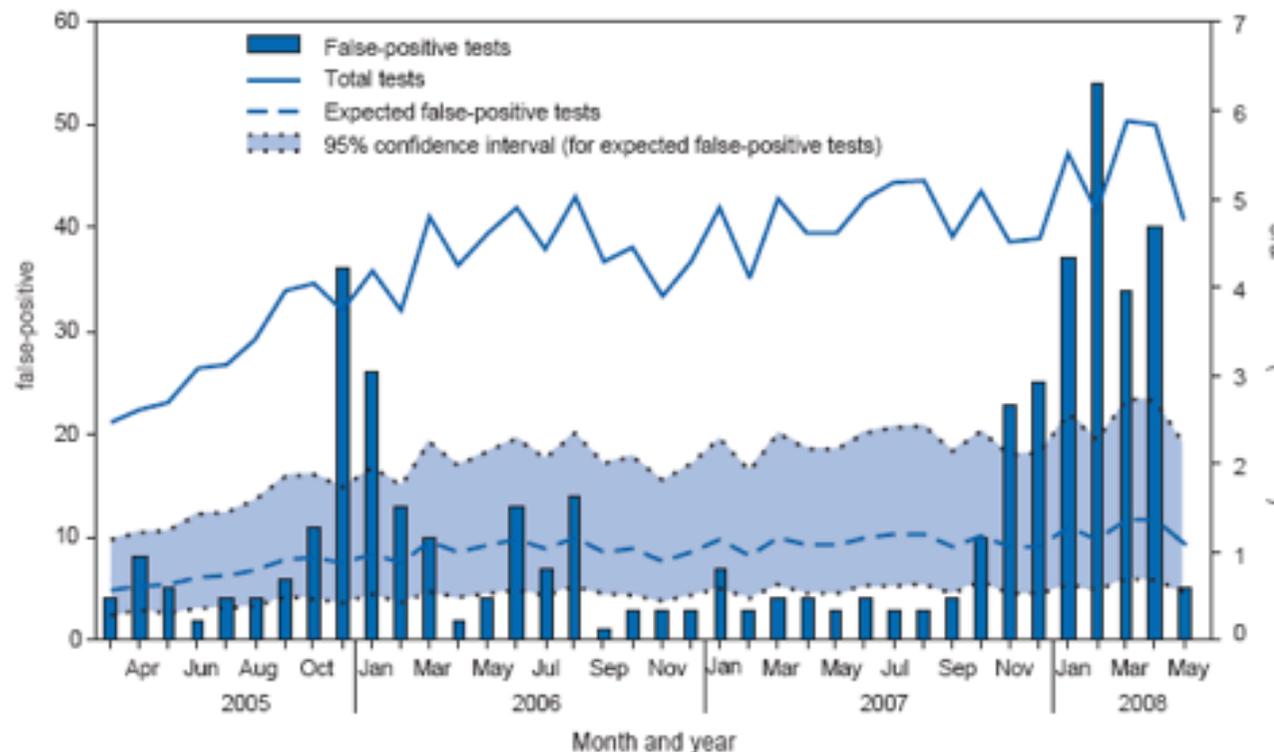


*Among patients tested in 10 sexually transmitted disease clinics.

False-positive oral fluid rapid HIV tests, NYC, 2005-2008

MMWR, June 20, 2008 / 57 (24); 660-665

FIGURE 1. Total number of oral fluid rapid human immunodeficiency virus (HIV) tests administered and number of actual and expected false-positive results,* by month and year — New York City,† March 2005–May 2008‡



* As confirmed by Western blot performed on serum. Expected number of false-positive tests and corresponding 95% confidence intervals calculated based on number of oral fluid tests performed monthly and manufacturer's claim for specificity with oral fluid (Orasure Technologies, Inc., OraQuick® Advance Rapid HIV-1/2 Antibody Test customer letter and package insert. Available at <http://www.orasure.com/uploaded/398.pdf>.

† Among patients tested in 10 sexually transmitted disease clinics.

‡ Oral fluid rapid HIV tests were introduced in March 2005. They were suspended for 3 weeks in December 2005 and replaced by finger-stick whole-blood testing.

Seattle department finds Orasure HIV test to be less accurate than label claims

Wood B. Public Health—Seattle and King County, sept.2008

- × HIV/AIDS control program
- × OraQuick®
- × 5460 tests
- × manque de sensibilité:
 - 10 faux négatifs chez 133 sujets EIA +: 8%
 - 17% faux négatifs / détection moléculaire
- × performance annoncée par la firme:
0.7% faux négatifs

Limitations of rapid HIV Antibody testing in a population with high incidence of HIV infection

Stekler J, CROI 2009, abs.990

- x Sept 2003 à Juin 2008
 - o 14005 éch. salive ou sang total / MSM
 - o OraQuick® vs EIA Vironostika ou Biorad
 - o + HIV-RNA
- x 328 éch. EIA+ et 36 EIA-/RNA+
- ↳ 192 MSM HIV+, dont 39 testés -/ Oraquick (16 EIA+ et 23 EIA-/RNA+) ⇒ détection à 80%

au total...

.... un bilan mitigé

sensibilité: 92 à 99.4%

spécificité: 96.9 à 99.9%

valeur prédictive positive: 16 (!) à 99

**dépistage VIH:
la réglementation française**

dépistage des Acs anti-VIH

- × directives ministérielles actuelles:
 - 2 techniques différentes (fév.1987)
 - dont au moins 1 elisa mixte VIH1-VIH2 (sept.1993)
- × agrément AFSSAPS, marquage CE
- × résultats rendus au médecin prescripteur

ANAES – 2000

réalisé obligatoirement par LABM

Test de dépistage 1
+ Test de dépistage 2
HIV1+2 dont 1 EIA

Positifs

Technique de confirmation WB
+
Contrôle sur un 2ème prélèvement

Négatifs

si contexte clinique +++

Antigène p24
ARN VIH-1

Contrôle 3 mois post-exposition
(4 si prophylaxie)

réglementation

- × la réglementation française restreint l'utilisation des tests de dépistage du VIH à des **prélèvements sériques ou plasmatiques**.
- × l'utilisation des tests sur prélèvements de sang total /capillaire est possible dans d'autres pays dans des structures associatives, en utilisation en biologie délocalisée, de proximité, voire au cabinet du médecin

encadrement réglementaire de la mise sur le marché des réactifs

- × depuis le 8 Décembre 2005, l'ensemble des réactifs de diagnostic *in vitro* doivent être marqués CE (Directive 98/79/CE) permettant à l'industriel de mettre sur le marché son réactif sur l'ensemble du territoire de l'UE.
- × pour les paramètres sensibles (annexe 2 liste A), le marquage CE ne peut être apposé par l'industriel qu'après avoir obtenu un certificat de conformité émis par un organisme notifié de l'UE.
- × cet organisme vérifie que les performances du réactif sont en accord avec les **STC 2002/364/EC** (spécifications techniques communes)
- × les **STC** distinguent les tests de dépistage rapides (TDR) et les tests ELISA).

STC pour les tests de dépistage des anticorps anti-VIH → agrément AFSSAPS

SENSIBILITE

pour l'ensemble des réactifs TDR ou non

- × 100% de 400 échantillons VIH1 positifs y compris 40 sous types non B (3 échantillons/sous types)
- × 100% de 100 échantillons VIH2
- × 20 panels de séroconversion et 10 supplémentaires par l'organisme notifié ou l'industriel : *pas de critère de performance* pour ces panels de séroconversion, « state of the art »

STC pour les tests de dépistage des anticorps anti-VIH → agrément AFSSAPS

SPECIFICITE :

- x 99% de spécificité pour les TDR sur 1000 échantillons issus de donneurs de sang,
- x 99,5% de spécificité pour les tests « classiques » sur 5000 échantillons issus de donneurs de sang.
- x l'industriel doit tester 200 échantillons de patients hospitalisés et 100 échantillons potentiellement interférent et 200 échantillons prélevés sur des femmes enceintes (il n'y a pas de critères pour ces échantillons).

Sensibilité et spécificité des TDR VIH marqués CE

Données fabricants

	Determine™ HIV-1/2 Inverness	Miracare Rapid HIV Antibody test Medmira	Vikia® HIV 1/2 bioMerieux	OraQuick rapid HIV- 1/2 Ab test OraSure
Performances annoncées				
Spécificité – plasma/serum	99.68	99.7	99,77	99.88
Spécificité – sang veineux	100		99,92	
Spécificité – sang capillaire	100			100
Sensibilité – plasma/serum	100	99.66	99.79	99.56
Sensibilité – sang veineux	100		99.79	
Sensibilité – sang capillaire	100			99.63
Praticabilité				
Conservation	T° ambiante	T° ambiante	T° ambiante	T° ambiante
Kits complets	Non	Oui	Non	Non
Nombre d'étapes	1	4	1	1
Temps de lecture	15 à 60 minutes	Immédiat	30 minutes	20à 40 minutes

quand rendre un test négatif ?

- x un résultat négatif du test de dépistage **ELISA mixte et combiné 6 semaines après l'exposition supposée** pourra être considéré comme signant l'absence d'infection par le VIH
- x délai de **3 mois avec un TDR** pour considérer l'absence d'infection

surveillance des réactifs VIH en France

peu de risque de faux négatifs avec les TDR sur sang-sérum mais

- × pas d'évaluation correcte
- × **risque des variants** y compris VIH-2 (2% des nouveaux diagnostics), VIH1-O (rares) et les nombreux CRF (50% des cas d'infection)
- × fréquence des **primo-infections** y compris par les sous types non B
- × absence d'évaluation sur sang total et salive des primo infections

tests rapides & générations de tests

- × les tests actuels immuno-chromatographiques peuvent être considérés comme des tests de 3ème génération dans la mesure où certains d'entre eux peuvent désormais détecter les isotypes IgG et IgM.
- × les tests TDR de 4ème génération (Ag/Ac) sont actuellement en évaluation

Rapid Ag/Ab Combo (Determine®)

Pilcher C et al, CROI 2009, abs 992.

- x 168 sujets « à risque », test négatif < 12 mois
- x 87 HIV – et 81 HIV+ dt 9 primo-infections et 59 infections récentes.
- x performances du test Determine®:
 - 79/81 +: sensibilité 97.5%
 - 1 faux +: spécificité 98.9%

TDR VIH marqué CE

Evaluation Afssaps – St Louis 2007

NOM	Fabricant	Distributeur	Matrices
INSTI HIV 1/2	Biolytical (Ca)	Servibio	ST, S, P
VIKIA HIV 1/2	Biomerieux	Biomerieux	ST, S, P
Determine HIV 1-2	Unipath Ltd (UK)	Inverness	ST, S, P
Core HIV 1/2	Core Diagn. (UK)	Ivagen	S
Immunoflow HIV1-HIV2	Core Diagn. (UK)	Fumouze	S
ImmunoComb II HIV1+2 Bispot	Orgenics Ltd (Is)	Inverness	S, P
Doublecheck II HIV 1/2	Orgenics Ltd (Is)	Inverness	S, P
Retroscreen HIV	Qualpro Diagn. (In)	All Diag	S, P
Oraquick Advance	Orasure (US)	Orgentec	Sal, ST, P

résultats panel commerciaux de séroconversion

- × échantillons de per-séroconversion (n=4)
 - reconnaissance de 0 à 2 échantillons
- × échantillons de séroconversion (n=11)
 - reconnaissance de 8 à 11 échantillons
- × **taux global de reconnaissance de 53 à 76%**
- × résultats obtenus lors des contrôles réalisés par l'Afssaps (2005-2007)
 - TDR : 30-68%
 - Test 3^e génération : 70%
 - Test 4^e génération : 74-96%

proposition pour les TDR

l'utilisation des TDR devrait s'accompagner d'un système d'assurance-qualité afin de limiter tout risque d'erreur lors de la manipulation et de l'interprétation et garantir la qualité du résultat obtenu.

- habilitation du personnel;
- évaluation des compétences;
- programme de formation continue;
- contrôles de qualité des TDR;
- traçabilité des résultats;
- prise en charge médicale pour toute personne qui recevrait un résultat de dépistage positif.

LIEUX du DEPISTAGE (officiel) du VIH EN FRANCE

- × laboratoires de ville sur ordonnance, remboursé à 100 % (Décrets n° 92-479 du 1er juin 92)
 - ↳ en fait, nombreux tests sans ordonnance
- × Centres d'Information et de Dépistage Anonyme et Gratuit (CIDAG, CDAG, CDG, CIDIST)
 - ↳ entretien proposé avant le prélèvement.
- × centres de planification familiale
- × hôpitaux - cliniques

avis du Conseil National du Sida (CNS)

constat d'échec du dépistage en France

- × proposer le test lors de chaque recours aux soins (ville ou hôpital)
- × former tous les médecins au dépistage
- × consentement explicite requis
- × tests rapides sur prélèvement au bout du doigt → 1^{er} résultat en 10 à 20 minutes → communication directe au patient
- × à confirmer ensuite en laboratoire

impact positif

- × résultat donné dès la 1^{ère} visite:
 - gratuité et anonymat \Rightarrow \sim 30% des personnes venant en CDAG ne reviennent pas chercher leur résultat
 - connaissance du statut \Rightarrow réduction des conduites à risque
- × praticabilité: unités mobiles de dépistage, lieu d'intervention, lit du patient, etc...
- × situations d'urgence: grossesse, accidents d'exposition.

problèmes

- × confidentialité
- × assurance qualité:
 - des réactifs
 - des personnes les mettant en œuvre
- × respect du consentement
- × « usage déviant »

Cas des AEV

- × assurance qualité +++:
 - pour décision thérapeutique
 - niveau de prévalence VIH et prises de risque/personnes source
- × respect du consentement
- × autres infections transmissibles
 - virus transmissibles par le sang
 - MST

conclusion

- ✗ réflexion actuelle de l' H.A.S sur la modification de la stratégie du dépistage de l'infection par le VIH en France:
 - mise à disposition des tests rapides aux lieux de soin et CDAG
 - un test elisa Ag-Ac au lieu de deux
- ✗ les AEV ne se limitent pas au VIH