

# Place des tests de dépistage rapides

Dr L. Bocket

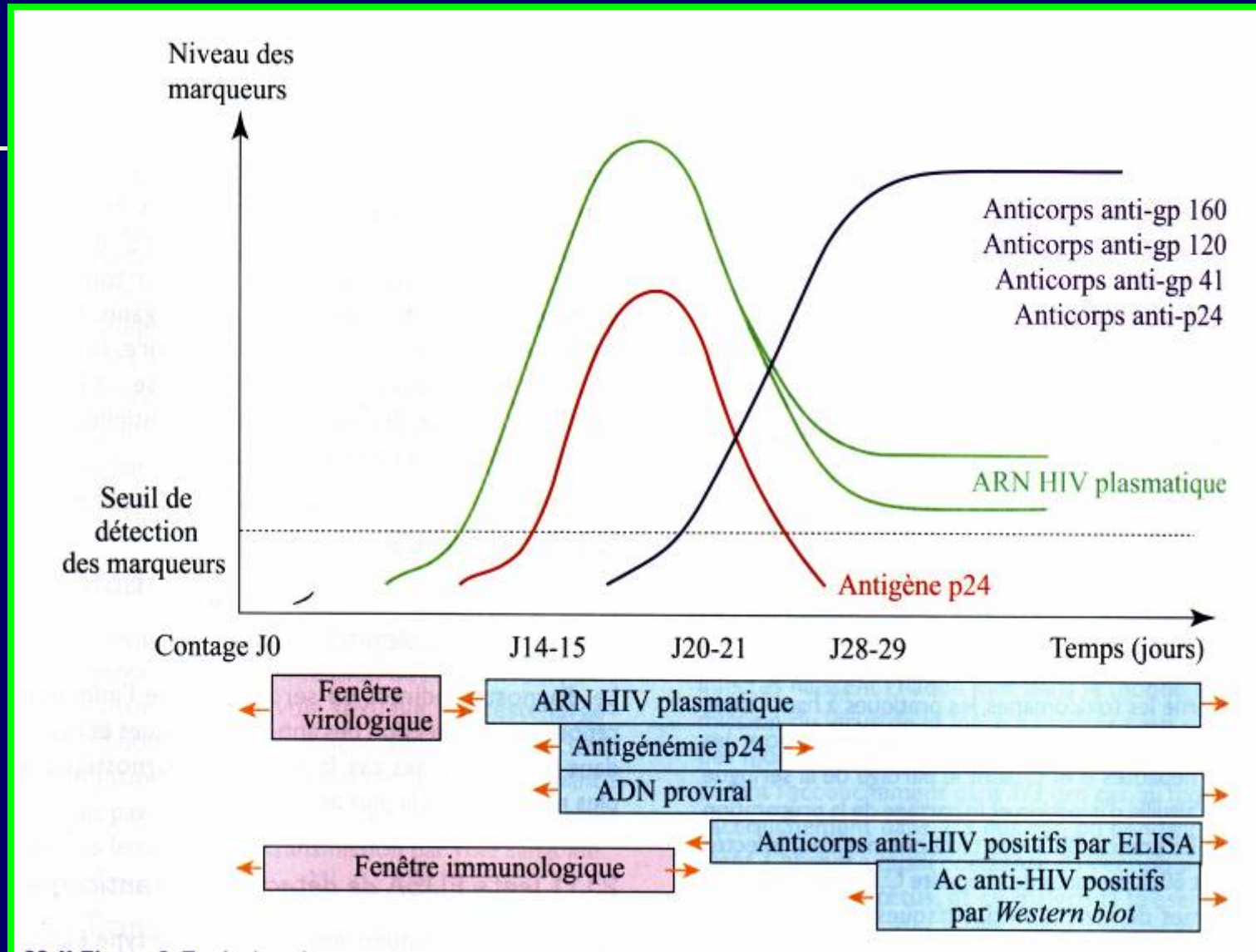
Session d'actualisation sur les A.E.V

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

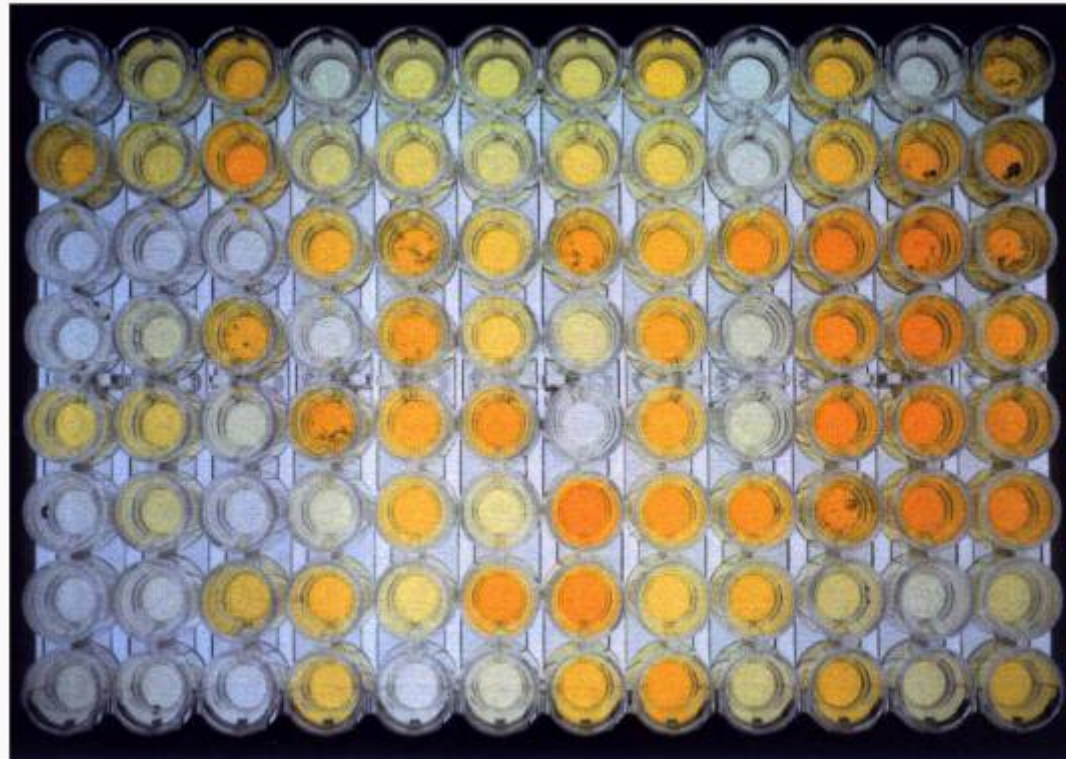
- × **TDR**: test de dépistage rapide
- × **sang total**: sang non décanté avec globules rouges et plasma, en général sang capillaire ou veineux non centrifugé. Ne peut être conservé (papier filtre ?)
- × **sérum ou plasma**: recueil après centrifugation en milieu spécialisé
- × **salive**: recueil standardisé entre gencive et lèvre inférieure: **liquide crévicaire**
- × **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

## × 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<sup>ème</sup> génération)
- 1h30 à 2h30
- serum ou plasma
- séries

# Test Elisa







# 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

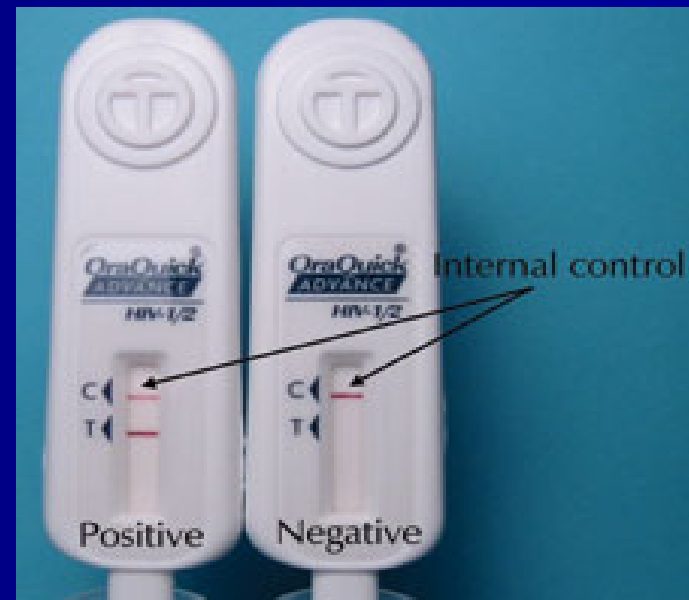
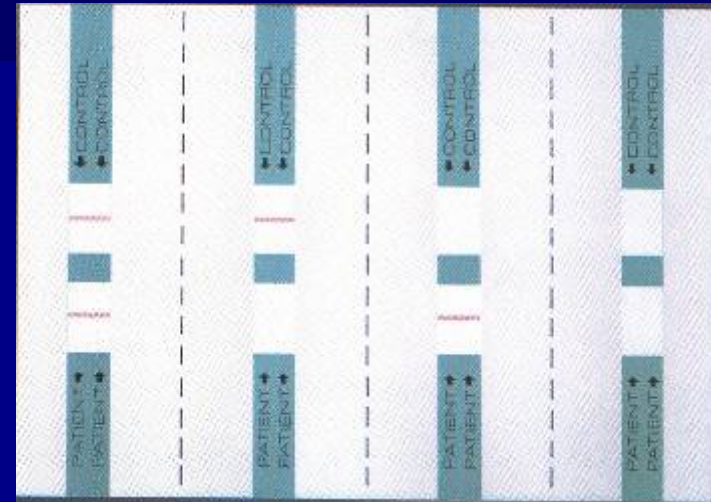
### x "home" ou "doctor's" test

- 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)

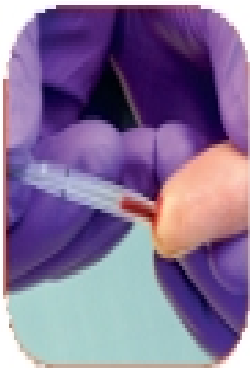


# TDR et sang total

## Whole blood

fingerstick or venipuncture

1 - Whole blood sample



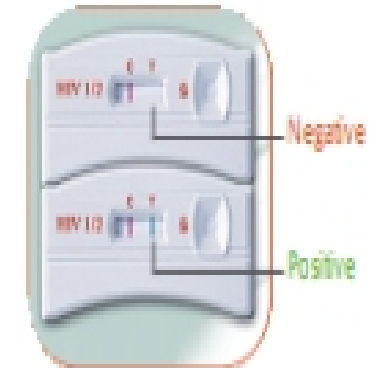
2 - Dispense 75µl of fingerstick whole blood



3 - Dispense one drop of buffer

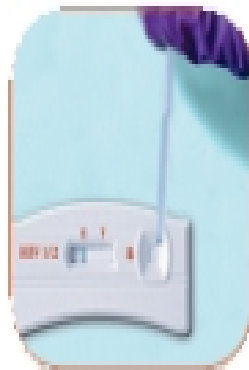


4 - Read within 15 minutes

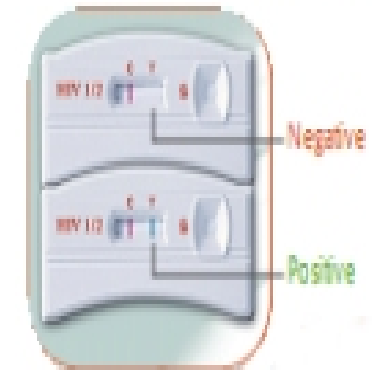


## Serum or plasma

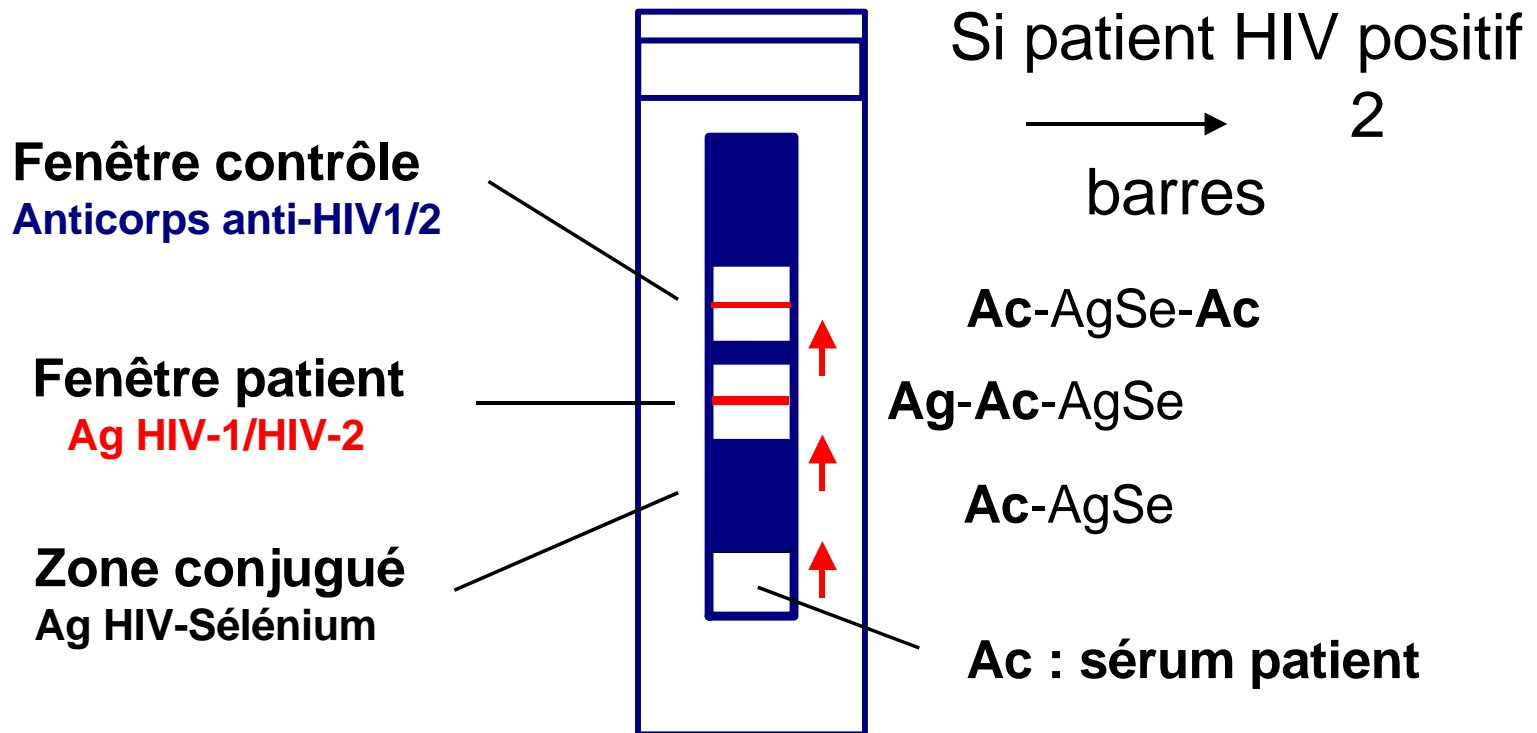
2 - Dispense 3 drops of serum or plasma



4 - Read within 15 minutes



## Principe de Determine HIV-1/2

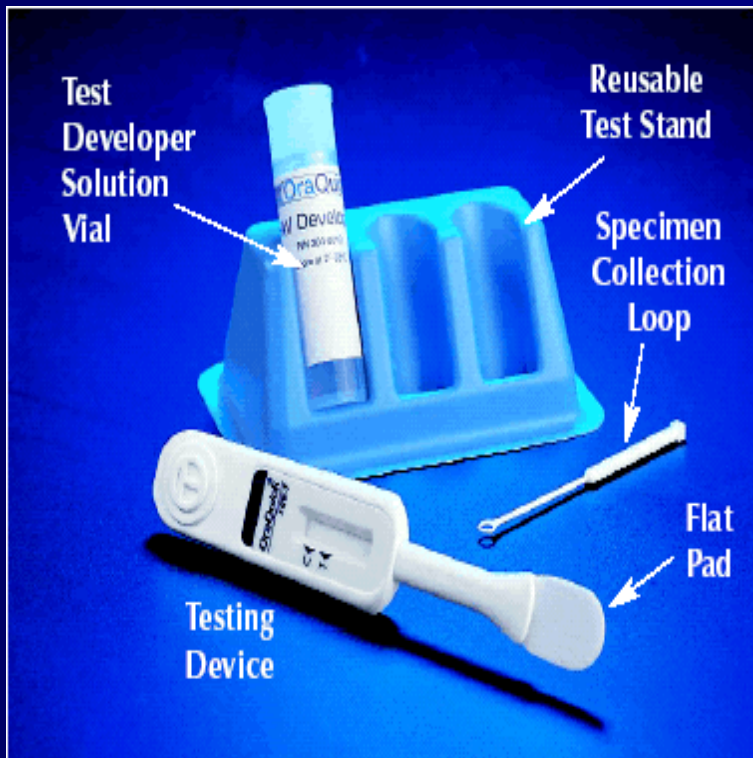


# tests « salivaires »





# 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<sup>®</sup> 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

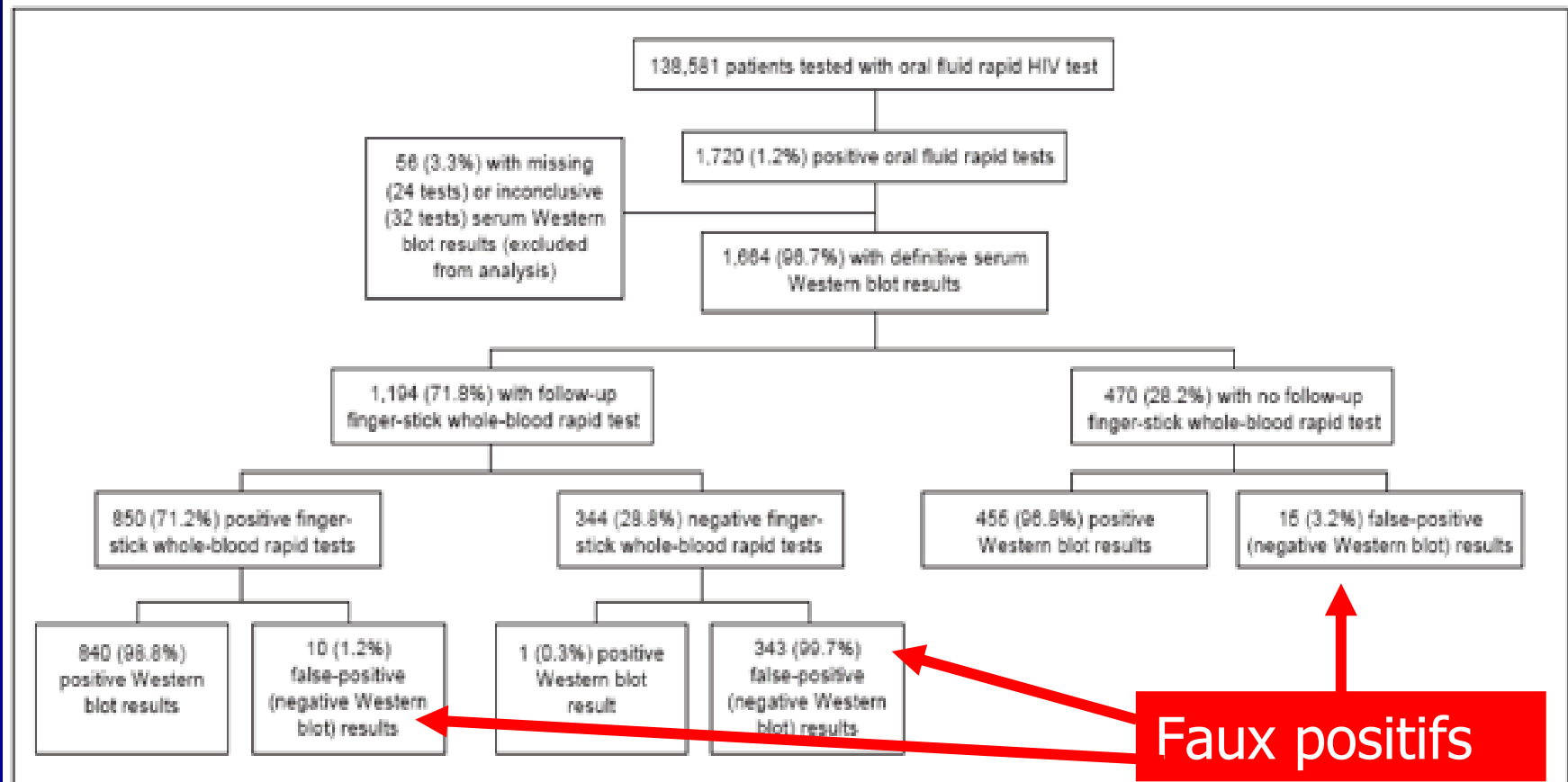
- × OraQuick® brand test (OraSure Technologies)
- × 10 centres IST New-York
- × 138581 patients testés/test oral (166058 tests)
- × 1720 (1.2%) positifs → 1664 WB/serum:
  - 369 WB négatifs: **21-22% faux positifs**
- × variations de la **spécificité de 98.8 à 99.8%** dans le temps selon les mois.



# 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

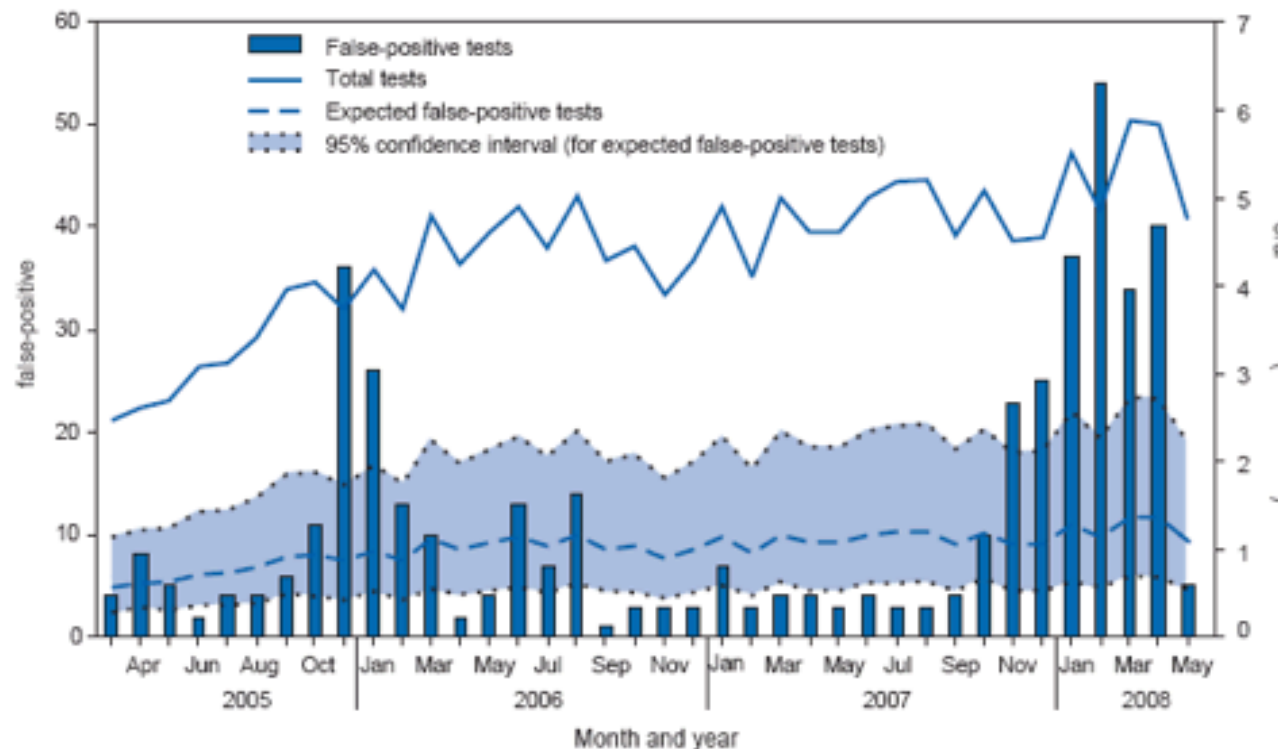


\*Among patients tested in 10 sexually transmitted disease clinics.

# 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 :

- × 99% de spécificité pour les TDR sur 1000 échantillons issus de donneurs de sang,
- × 99,5% de spécificité pour les tests « classiques » sur 5000 échantillons issus de donneurs de sang.
- × 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

	<b>Determine™ HIV-1/2 Inverness</b>	<b>Miracare Rapid HIV Antibody test Medmira</b>	<b>Vikia® HIV 1/2 bioMerieux</b>	<b>OraQuick rapid HIV- 1/2 Ab test OraSure</b>
<b>Performances annoncées</b>				
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
<b>Praticabilité</b>				
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<sup>e</sup> génération : 70%
  - Test 4<sup>e</sup> 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<sup>er</sup> résultat en 10 à 20 minutes → communication directe au patient
- × à confirmer ensuite en laboratoire



# impact positif

- × résultat donné dès la 1<sup>ère</sup> 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