

Les nouveaux outils de prévention dans les hépatites



Hélène BARRAUD, CHU NANCY

Le problème



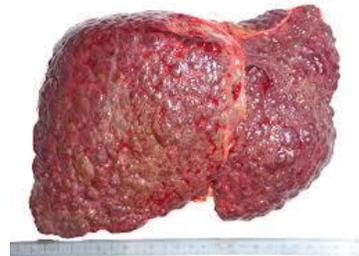
Hépatite
aigue

Hépatite
chronique

Cirrhose

Evènements

Cancer



- **25% des sujets Ag HBs + développeront une cirrhose ou un CHC**
- **16% des sujets VHC + développeront une cirrhose et 1 à 3% un CHC**

HCV

- **Population générale :**
Prévalence des Ac anti-VHC (2004) : 0,84%
ARN VHC + : 0,53% (CI 0,40-0,70)

soit 232 000 infections chroniques

Varie avec âge, pays de naissance (10,2% Moyen Orient), CMUc +

- Donneurs de sang : ARN VHC 0,03% (2012)
- **UDIV : 44% (Coquelicot 2011)**
- Détenus 4,8% (2010)
- HSH : 1% (Paris, 2009)



Dépistage : ciblé sur les personnes ayant un ou plusieurs FDR
Détection des Ac anti-VHC par test ELISA de 3ème génération

Pourquoi amplifier le dépistage du VHC ?

- Infection virale le plus souvent silencieuse
- Evolution dans la majorité des cas vers la chronicité
- Proportion importante de sujets ignorant leur statut (42,6%)
- Nouveaux TT antiviraux efficaces (RVS environ 95%)

L'activité de dépistage du VHC en France est importante, mais le dépistage est insuffisamment ciblé et trop tardif !

POC test (« point of care test »)

- **Biologie délocalisée auprès du patient :**

« ALLER AU DEVANT » des populations à risque

CDAG, CSAPA, CAARUD, UCSA, CIDDIST, PASS, squats, foyers, festivals...

- Développer des alternatives au prélèvement veineux : liquide craviculaire, sang total capillaire

- **Critères ASSURED**

*Caractéristiques idéales d'un « Point Of Care Testing » (POCT) :
critères ASSURED, d'après S. Chevaliez*

A = Prix attractif (*Affordable*)

S = Sensible (*Sensitive*)

S = Spécifique (*Specific*)

U = Facile d'utilisation en un minimum d'étapes (*User-friendly*)

R = Robuste et rapide (*Robust and rapid*)

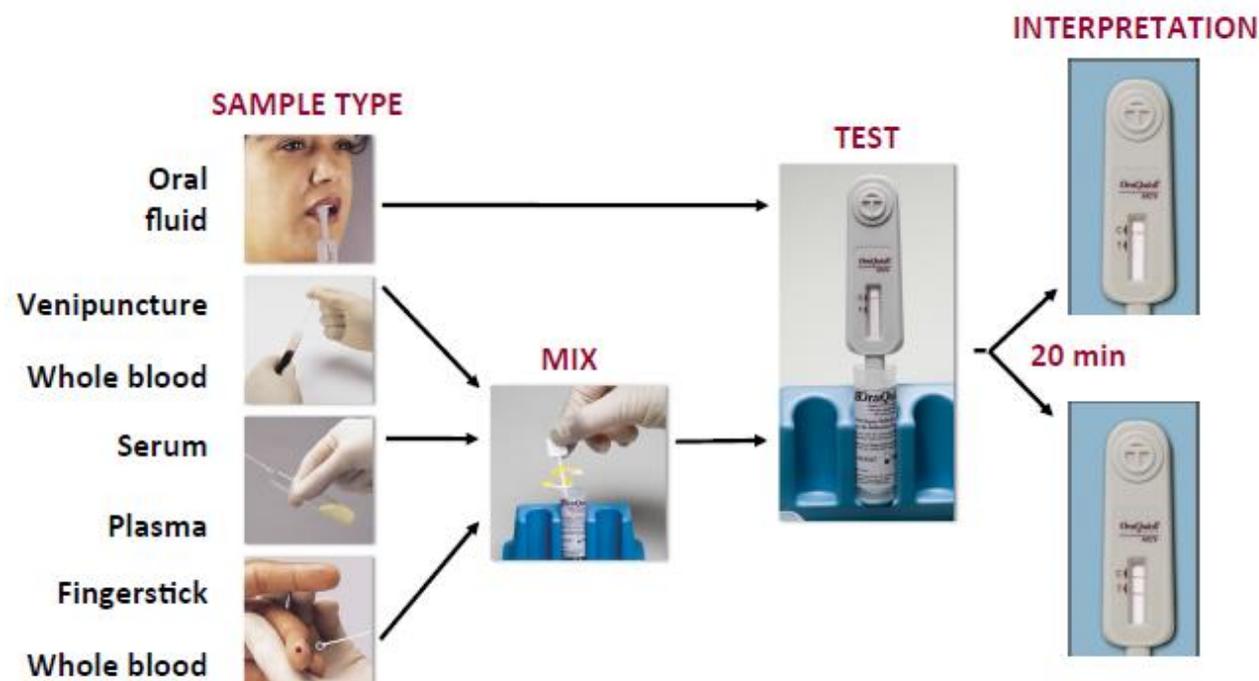
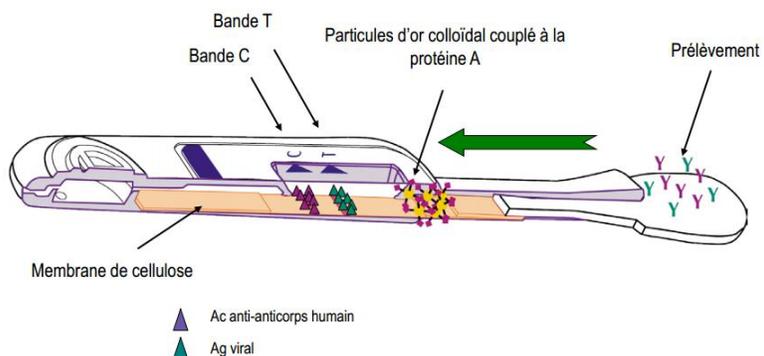
E = Sans équipement spécifique (*Equipment-free*)

D = À disposition de tous ceux qui en ont besoin (*Deliverable*)

Tests Rapides d'Orientation Diagnostique

« ensemble des dispositifs diagnostiques médicaux utilisables de façon unitaire ou en petite série permettant de donner un résultat rapide qui ne nécessite pas de procédure automatisé »

Exemple de l'Oraquick® HCV Ab test



	Oraquick® HCV	Toyo® HCV	Labmen® HCV	Signal HCV v2.0	HCV TriDot 4 th
Fabriquant	Orasure	Turklab	Turklab	Span Diagnostics	J Mitra & Co
Matrice biologique	Liq. cravulaire, 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

Performance des tests rapides : sang total capillaire

	Spécificité (IC95%)	Sensibilité (IC95%)	VPP	VPN
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%

Sensibilité identique au test sérologique de référence dans les pannels de séroconversion

*Lee SR. J Virol Methods 2011; 172 :27-31.
Smith BD. J Infect Dis 2011; 204 : 825-31.
Chevaliez S, Hepatology 2013; 58 : Suppl 905A.*

Détection des Anticorps dans différentes matrices (Test Oraquick®)

Matrices	Sensibilité		Spécificité	
	Séropositifs VHC	Proportion (IC95%)	Séronégatifs VHC	Proportion (IC95%)
Sérum	756/757	99,9% (99,3-100)	1422/1423	99,9% (99,6-100)
Plasma	755/756	99,9% (99,3-100)	1420/1422	99,9% (99,5-100)
Sang total veineux	753/755	99,7% (99,9-100)	1421/1423	99,9% (99,5-100)
Sang total capillaire	752/754	99,7% (99,0-100)	1421/1422	99,9% (99,6-100)
Liq. cravulaire	739/753	98,1% (96,9-99,0)	1418/1423	99,6% (99,2-100)

Excellente sensibilité et spécificité du test dans les 5 matrices (moindre sensibilité dans la salive)

Méta analyse

19 études publiées entre 2002 et 2012, soit 13 000 patients

Stratification sur le type de matrice biologique (mais pas par test)

- Sang total (veineux et capillaire) : 4259 échantillons
- Salive : 3994 échantillons

Matrice biologique	Spécificité (IC95%)	Sensibilité (IC 95%)
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)

Limites des TROD VHC

- Manque de sensibilité / ELISA
- Moins bonne performance avec la salive
- Traçabilité des résultats; archivage difficile
- Coût >10 euros
- Lecture dépendante de l'opérateur
- Gestion des déchets infectieux

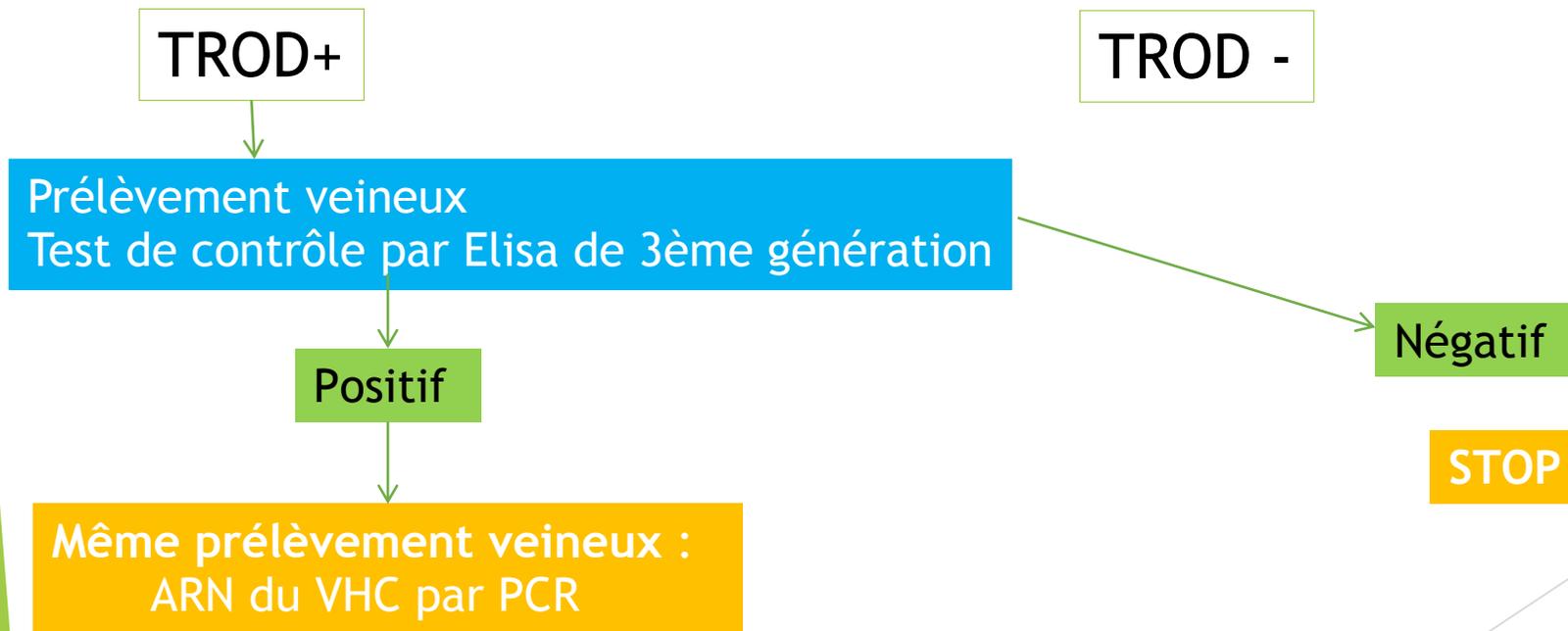
« le TROD ne vise pas à concurrencer ou remplacer les dispositifs traditionnels de dépistage mais il est COMPLEMENTAIRE DANS LES POPULATIONS PARTICULIEREMENT EXPOSEES” ...Accès aux soins....

► Algorithme de dépistage depuis le 15 mai 2014

- Les personnes à risque éloignées des systèmes de soins et/ou les plus précaires, vulnérables socialement (UD et migrants)
- Les personnes insuffisamment dépistées dans les structures de soins de proximité

TROD VHC avec marquage CE et info éclairée sur les limites du test (Se, Spe)

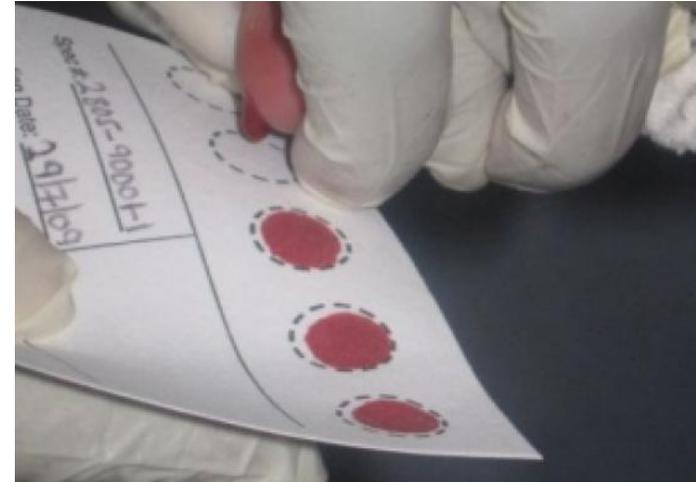
- A partir de sang total capillaire prélevé par auto-pique (matrice à privilégier)
- A partir du liquide craviculaire pour les sujets ayant un accès capillaire difficile



DBS « dried blood spot »

Détection Ac anti-VHC :

- sensibilité 99%
- spécificité 99%



Avantages :

- Faibles volumes nécessaires (50-70 μ l)
- Stabilité de la matrice biologique
- Facilité de recueil et d'acheminement des buvards
- Analyses sérologiques, moléculaires et pharmacologiques possibles

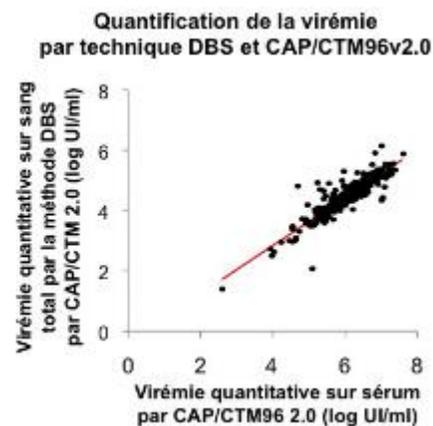
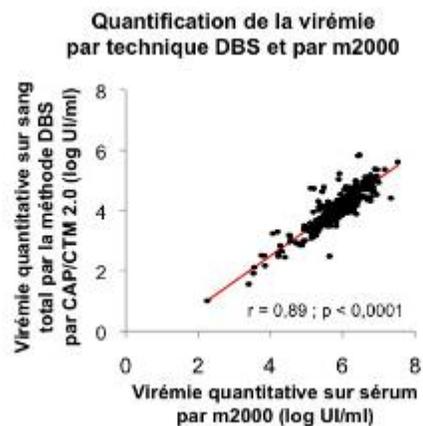
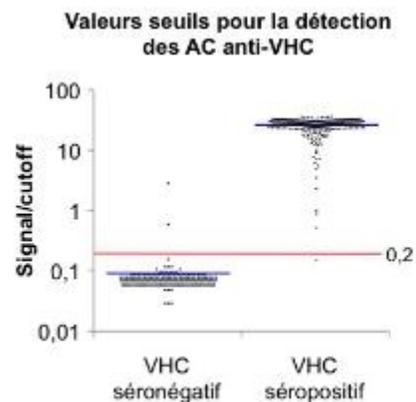
Inconvénients

- Plus faible sensibilité analytique/matrices usuelles (sérum, plasma)
- Absence de standard pour évaluer la qualité de la procédure utilisée
- Stockage des buvards à -20°C
- Perdus de vue pour le rendu des résultats

DBS, excellentes performances diagnostiques, facilitant le dépistage, le diagnostic et le suivi du traitement chez des patients difficiles à prélever

-529 patients, 183 HCV- et 346 HCV +

-Analyse des performances diagnostiques d'un test rapide sur papier pour la sérologie, la quantification de l'Ag core, la PCR et le génotype



- Valeur seuil pour la détection des Ac anti-VHC 13,3 +/-7,2 HCV+ et 0,1 +/- 0,2 HCV nég
- Valeur cutoff : 0,2 associée à **SPE 98,9% et Se 99,1%** (seulement 3FN)
- Bonne corrélation entre charge virale C par DBS et RT-PCR
- 100% de concordance entre le génotype par DBS et par séquençage de NS5B

HBV

► Prévalence Ag HBs (2004) : **0,65%** (0,45-0,83)
soit environ **281 000 infectés de façon chronique**

► Prévalence plus élevée chez les hommes, Afrique subsaharienne, CMUc +

► Populations exposées :

- UD IV : 1,9%
- HSH : 1,37% (Paris 2009)
- Détenus ??



Enquête InVs 2004 : 55% des sujets infectés l'ignorent !!

Couverture vaccinale : 43% en population générale

Stratégie actuelle de dépistage : orienté

- Ag HBs, Ac anti-HBc et Ac anti-HBs : chez les personnes exposées au risque de contact avec le VHB
- Ag HBs chez les femmes enceintes au 6ème mois

Dépistage insuffisamment ciblé

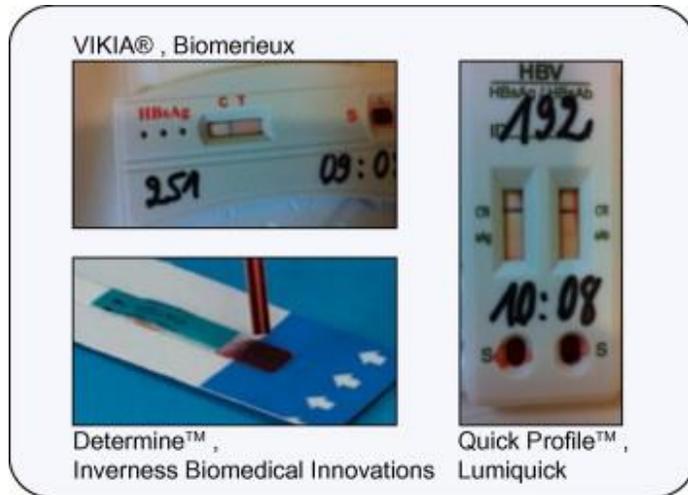
Il faut améliorer l'accès au dépistage des publics à risque (migrants +++) et promouvoir la vaccination !

Tests rapides disposant du marquage CE pour la détection de l'Ag HBs

	VIKIA® HBsAg	DRW-HBsAg	Toyo® HBsAg
Fabricant		Diagnostic for the	Türklab
Distrib. France	Biomérieux	Real World™ ?	Nephrotek
Matrices	Sang capillaire, sérum, plasma	Sérum, plasma	Sang capillaire, sérum, plasma
Technologie	Flux latéral	IC	Flux latéral
Volume (µL)	75	80	
Délai lecture résultat (min)	15-30	30	5-15
PU catalogue HT (€)	3,36	?	?

TROD VHB : Etude française sur la performance des TROD VHB chez 3956 personnes

- Détection de l'Ag HBs : Quick Profile™; Determine™; Vikia®



	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					

2472 à 3928 sujets testés (selon test)

18% avaient eu un contact avec le VHB

30% disaient avoir été déjà dépistés; 14% avaient connaissance du résultat

Couverture vaccinale VHB : 42%

TROD VHB : Etude française sur la performance des TROD VHB chez 3956 personnes

- Détection de l'Ac anti-HBs : Quick Profile™

Table 3. Classification probabilities comparing the rapid anti-HBs antibody test compared to ELISA.

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

L'avenir

- ▶ Test multiplex +++
- ▶ Stratégie en 2 étapes :
TROD puis DBS si TROD +

