

La validation sur le terrain: une étape difficile mais indispensable

Colloque Société de Pathologie Exotique

Institut Pasteur

28 mai 2014

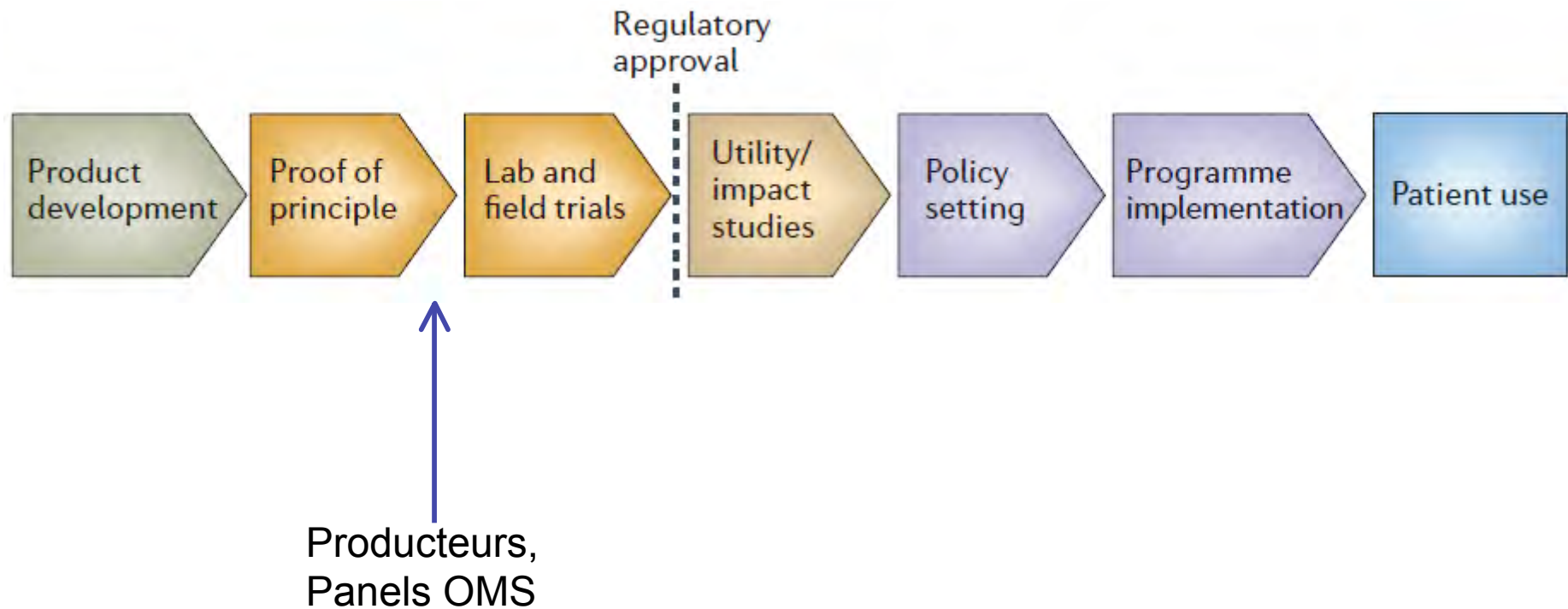


Plan

- Différentes phases d'évaluation
- Difficultés des évaluations de terrain
 - Pratiques
 - Méthodologiques
- Illustrations des difficultés et de l'apport des évaluations de terrain
 - Choléra
 - Paludisme
 - VIH
- Conclusions



Evaluation des tests diagnostiques



*"Evaluation of Diagnostic Tests for Infectious Diseases: General Principles," The WHO/TDR Diagnostics Evaluation Expert Panel. *Nature Reviews Microbiology; Evaluating Diagnostics*. September 2006; S21-S33.


Différentes phases d'évaluation

Phase	Lieu et utilisateurs	Type et taille d'échantillon	Résultat attendu
Phase 1: Preuve de principe	Laboratoire, techniciens de laboratoire formés	Echantillons archivés, N=10-100	Détection de la cible d'intérêt
Phase 2: Evaluation de laboratoire	Laboratoire, technicien de laboratoire formés	Echantillons archivés, N>100 et échantillons négatifs pour spécificité	Performance analytique
Phase 3: Evaluation de terrain	Lieu et utilisateurs finaux	Patients suspects de la maladie, taille d'échantillon calculée pour estimation à +/-5% de précision	Performance clinique, caractéristiques opérationnelles (facilité d'utilisation)



Difficultés des évaluations de terrain




- Trouver le terrain (ex. Sd1, choléra, méningo, etc..)
 - Organisation sur terrains identifiés
 - Pendant épidémie
 - Absence infrastructure de recherche / personnel formé
 - Population / échantillonnage
 - Prévalence élevée ou faible => grande taille d'échantillon pour obtenir le nombre attendu
 - Méthodes d'échantillonnage peuvent introduire biais
 - Test de référence
 - Sur place versus labo de référence
 - Coûts
- 



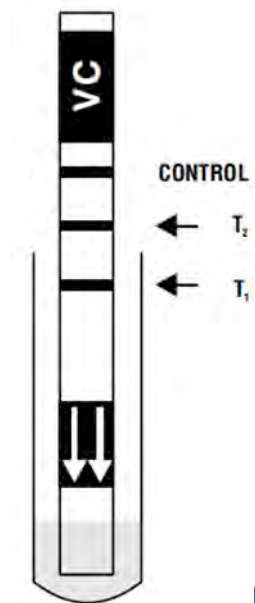
Problèmes méthodologiques



- Biais de sélection (différent de population cible)
 - Exclusions / retraits
 - Test de référence
 - Pas appliqué à tous (biais de vérification)
 - Incorporant le résultat du test évalué (biais d'incorporation)
 - Pas réalisé à l'aveugle
 - Imparfait => sur/sous estimation des performances
 - Qualité des rapports/articles
 - Description incomplète des éléments nécessaires pour juger l'évaluation
 - Outils développés en 2003
 - QUADAS: qualité méthodologique (identification des biais)
 - STARD: qualité des rapports
- 

Test choléra

- Développement à Pasteur
 - Tests immunochromatographiques *Vibrio cholerae* O1 et O139
 - Evaluation initiale Madagascar et Bangladesh
 - Sensibilité : 94-100%
 - Spécificité: 84-96%
 - Evaluations de terrain du prototype
 - Sensibilité: 93-97%
 - Spécificité: 67-89%
- Transfert de technologie => SPAN Diagnostics Ltd
 - Combinaison 2 bandelettes sur une seule
 - Pas d'évaluation de terrain du test commercialisé



Test choléra - Evaluation de terrain

- Utilisation finale prévue : Détection précoce d'épidémies pendant des missions d'exploration – personnel non spécialisé
- Evaluation de terrain pendant une épidémie de choléra (*V. cholerae* O1) en RDC
- Tests réalisés par:
 - Une technicienne de laboratoire formée
 - L'ensemble des cliniciens (utilisateurs non formés)
- Culture / PCR faite au CNR Vibrio, Institut Pasteur
- Taille d'échantillon prévue:420 patients, mais 296 patients inclus – fin de l'épidémie



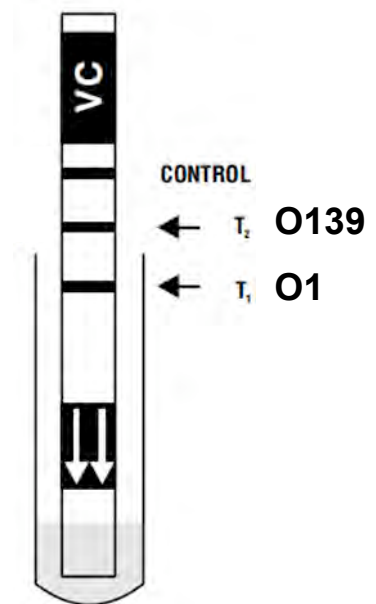
Test choléra - résultats

- Des interprétations différentes
 - Tech laboratoire: 190 O1, 1 O1+O139
 - Cliniciens: 167 O1, 24 O139, 10 O1+O139

		Technicien de laboratoire	
		Pos	Neg
Cliniciens	Pos	176	25
	Neg	15	76

- Performances

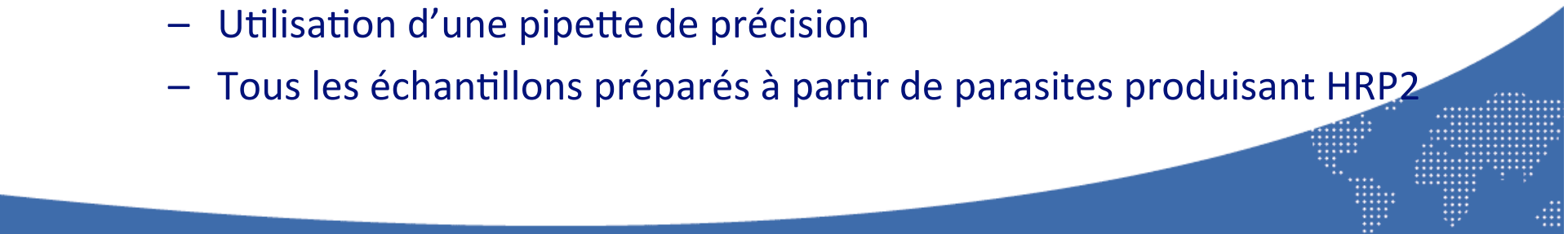
	Sensibilité	Spécificité
Technicien laboratoire	88.2%	88.6 %
Clinicien	91.9%	82.6 %





Test paludisme – évaluation OMS

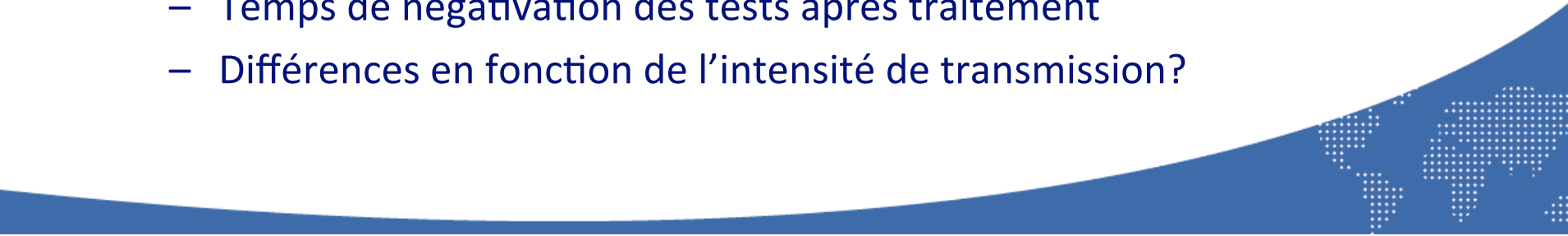


- Evaluation de 2 lots sur un panel d'échantillons
 - 20 souches cultivées et diluées dans du sang
 - 99 échantillons de patients dilués à basse et haute densités parasitaires et cryo-préservés
 - 50 échantillons de donneurs de sang négatifs par microscopie et PCR
 - Thermostabilité
 - Caractéristiques opérationnelles (facilité d'utilisation)
 - Différences avec évaluations de terrain (rapport OMS)
 - Echantillons traités (dilués, cryo-préservés, congelés)
 - Utilisation d'une pipette de précision
 - Tous les échantillons préparés à partir de parasites produisant HRP2
- 



Tests paludisme – évaluation de terrain



- Evaluation multicentrique
 - 2 sites en Ouganda
 - Zones de basse (prévalence < 5 ans 3-4%) et haute (prévalence 40-60%) transmission
 - Tests évalués
 - Différents antigènes: 2 tests HRP-2 (SD Biotec P.f. et Carestart Malaria Pf), 1 test pLDH (Carestart Malaria pLDH (PAN))
 - Donnant les meilleures performances dans l'évaluation OMS
 - Objectifs
 - Performances
 - Temps de négativation des tests après traitement
 - Différences en fonction de l'intensité de transmission?
- 

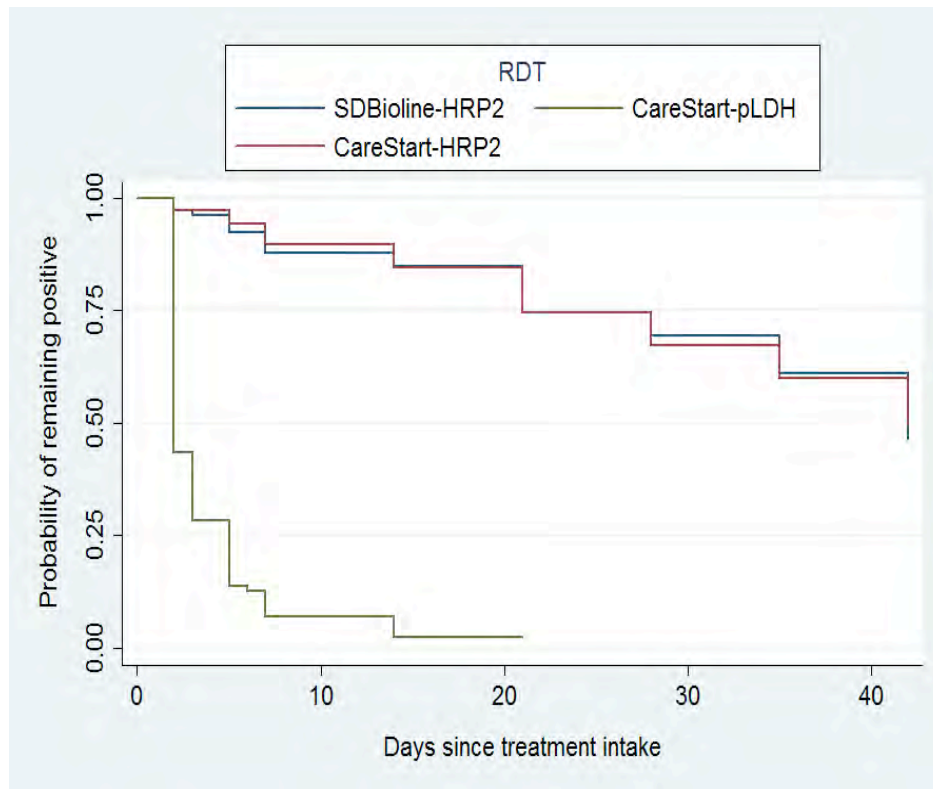
Performances des tests paludismes

	Evaluation OMS		Basse transmission		Haute transmission	
	Sensibilité*	Spécificité**	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
SD Bioline Malaria Ag Pf	97.5-98.7	97.6	98.4	98.9	99.2	79.7
CareStart Malaria Pf	98.7	97.6	98.9	98.8	98.9	80.7
Carestart Malaria pLDH	92.4-100	93.5	96.2	99.7	94.7	93.9

* Taux de détection dans les panels de basse (200 p/μL) et haute (2000-5000 p/μL) densité parasitaire

** 100 - taux de faux positifs

Tests paludisme – temps de négativation



- Temps médian de négativation des tests HRP2 ~ 42 jours
- Dans zones de haute transmission, infections fréquentes + long temps de négativation
=> Faux positifs




Tests VIH – évaluation OMS



- Evaluations OMS sur panels d'échantillons caractérisés
 - 1079 échantillons (421 positifs, 658 négatifs)
 - De différentes origines (Europe, Afrique, Amérique latine)
- 6 tests rapides préqualifiés
 - Sensibilité > 99%
 - Spécificité > 98%
- Mais nombreux rapports de faux positifs ou résultats discordants entre 2 tests rapides




Tests VIH – évaluation multicentrique

- Evaluation de terrain multicentrique
 - 6 sites dans 5 pays africains (Guinée, Ouganda, Kenya, Cameroun, République Démocratique Congo)
 - Laboratoire de référence
 - Echantillons envoyés à l'Institut de Médecine Tropical, Anvers, pour test de référence (ELISA + LIA) et répéter 8 tests rapides
 - Prévalence faible dans certains centres
 - Echantillonnage: au moins 220 positifs et 220 négatifs (suivant l'algorithme sur site)
 - => Biais de vérification – analyse ajustée
- 



Conclusions



- Des performances souvent moins bonnes qu'annoncées
 - Différences de performances selon l'utilisateur
 - Tests moins simples d'utilisation qu'on le pense
 - Importance de comparer éventuellement utilisateurs formés (expérimentés) et non formés
 - Différences selon les sites / populations
 - Sensibilité et spécificité valeurs intrinsèques, mais peuvent varier...
 - Intensité de transmission, persistance des antigènes
 - Comorbidités?
 - Importance des évaluations multicentriques
- 

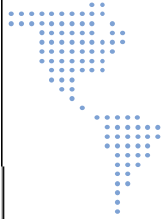


Leçons des validations de terrain



- Connaitre les limites pour décider en connaissance de cause
- Différences performances par utilisateurs
 - Changer d'utilisateurs?
 - Renforcer outils de formation / supervision
- Différences géographiques
 - Adapter tests utilisés (ex. algorithme VIH)





Merci...

- Choléra
 - Kate Alberti
 - Marie-Laure Quilici
- Malaria
 - Francesco Grandesso
 - Carolyn Nabasumba
 - Dan Nyehangane
 - Martin de Smet
- VIH
 - Cara Kosack
- MSF
 - Jean-Baptiste Ronat
 - Monique Gueguen

Et tous les collaborateurs
et participants...

