

**Tests rapides pour le dépistage et la
confirmation des infections par le VIH**

Marie-Laure CHAIX

&

François SIMON

CHU Saint Louis Paris

les tests de diagnostic rapide des infections par VIH

TEST  SUD
NORD

&

Treat  SUD
NORD

Mots clefs

TDR = TROD ; coûts, OMS,
dépistage, confirmation

Sensibilité, Spécificité

Faux négatif, Faux positif

Auto-tests , différenciation VIH-1/2

Nouvelle stratégie de confirmation

Tests de diagnostic rapide (TDR)

- Appelé aussi TROD en France (test d'orientation diagnostic)
 - Existe depuis 1990 ; pour les urgences sur sérum; regain associatif depuis 5 ans :dépistage hors les murs
 - largement utilisés dans les pays aux faibles structures sanitaires : Afrique & USA
 - Fabrication/assemblage très manuel (MO importante -> Asie Inde)
 - Contrôle de qualité ?
 - Idem : auto –test , surtout « salivaire »
-

TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE (TDR)

- peu de grands fabricants
- un marché fluctuant , anarchique

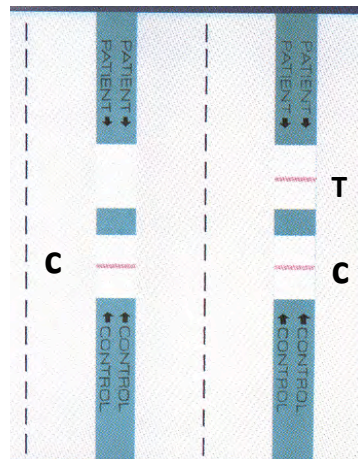
**Test VIKIA VIH 1/2,
bioMérieux**



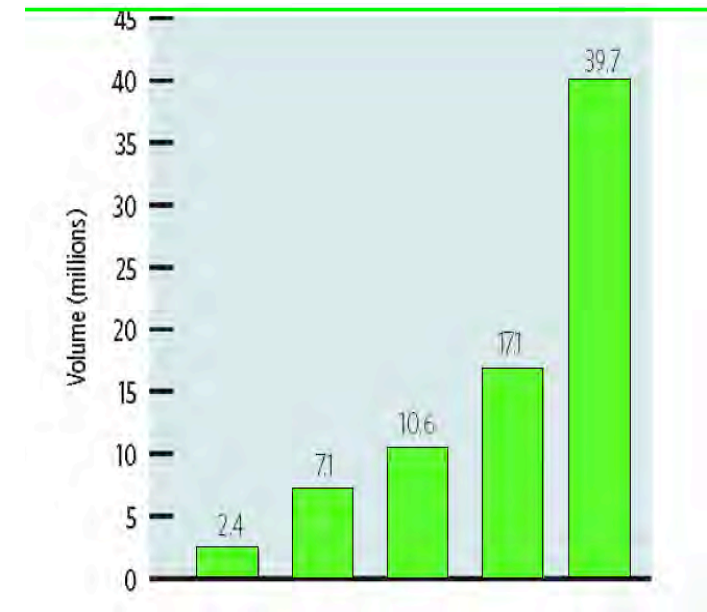
**Test Determine
HIV 1-2,**

Abbott Japon

Inverness



C : bande contrôle de bon fonctionnement du test
T : bande de réactivité anti VIH



2005-2008

0.5 à 8 € le test (salive)

Pas de maintenance

ENCADREMENTS JURIDIQUES DES TESTS DE DÉPISTAGE DU VIH EN FRANCE

- Les tests « marqués » CE permette à l'industriel un accès à l'ensemble du territoire de l'UE.
 - Ce marquage peut être apposé par l'industriel avec l'aide d'organisme notifié (privé) selon un référentiel de « spécifications techniques communes » (STC)
-

STC POUR LES TESTS DE DÉPISTAGE DES ANTICORPS ANTI-VIH

- Sensibilité 100 % de
 - 400 échantillons VIH1 y compris 40 sous types non B
 - 100 échantillons VIH-2
 - 20 panels de séroconversion : pas de critère de performance à atteindre
 - Spécificité
 - 99% de spécificité pour les TDR sur 1000 DDS
 - 99,5% de spécificité pour les autres tests sur 5000 DDS
 - 200 échantillons de patients hospitalisés et 100 échantillons potentiellement interférent et 200 échantillons prélevés sur des femmes enceintes (pas de critères).
-

ENCADREMENT ADMINISTRATIF

- l'ANSM n'effectue plus de contrôle des réactifs mais une surveillance *a posteriori*.
 - Il est difficile de mettre en évidence a un niveau central des problèmes disséminés sur le territoire
 - En pratique tout test ayant obtenu son marquage CE peut-être utilisable en France
 - Exemple la trousse TDR « Rétrocheck » obtenant un marquage CE la semaine suivant son retrait par les autorités camerounaises pour manque de sensibilité
-

PERFORMANCES -1 :

HIV Rapid Test for acute HIV infection in a SF public medical center.

San Francisco General Hospital (SFGH) ED, capillary blood

7927 patients, 8550 rapid tests = **137 cases** of HIV infection (prevalence 1.7%, 95% CI: 1.5%-2.0%)

46 were new HIV diagnoses

Uni-Gold Recombigen HIV Test = 134 +
(Trinity Biotech, Bray, Ireland)

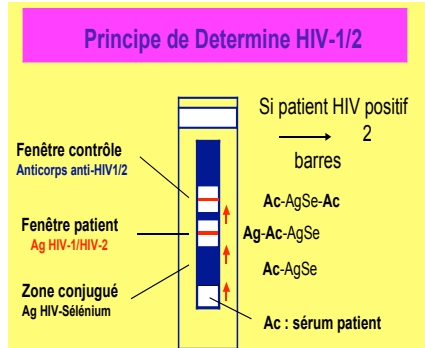
Pooled HIV RNA testing of 6704 specimens (78.4%) resulted in 3 cases of acute HIV infection (0.05%, 95% CI: 0.01% to 0.14%)

Rapid test sensitivity 98.9% (95% CI: **93.8% to 99.8%**) and the specificity 99.9% (95% CI: 99.7% to 99.9%).

Christopoulos KA, J Acquir Immune Defic Syndr. 2013

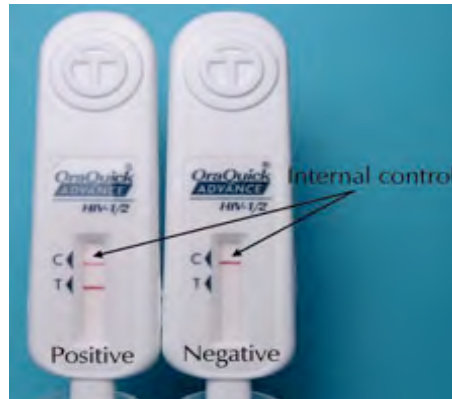
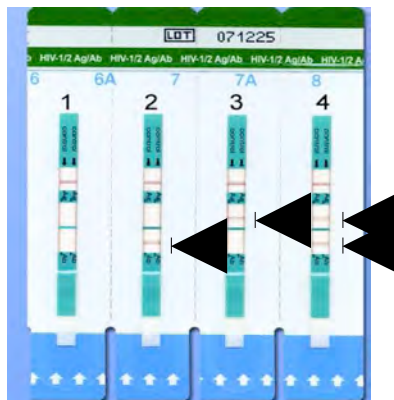
PERFORMANCES – 2 : St Louis - AFSSAPS

Capillary blood vs oral fluid vs serum



Determine Inverness

Determine Inverness
Combo Ag AC



OraQuick blood+ oral fluid



Vikia bioMérieux



Insti Biolytical

5 RTD CEIVD 200 HIV + patients

TDR & VIH : faisabilité et fiabilité

200 patients VIH , Hôpital Saint Louis, sous HAART

200 TDR	Oraquick Oral fluid Ac	Oraquick Blood Ac	Vikia blood	Determine Blood Ac	Determine* Ag +Ac 4 th blood	INSTI Blood Ac
Invalide	0	0	0	4	33	2
Positif	173	189	197	186	160	196
Sensibilité	86.5% p = 0.02	94.5%	99%	94.9%	95.8%	99%

- FN : 20B, 13 non B , 2HIV-2, 1 HIV -O (majorités des patients sous HAART): taux d'anticorps du liquide cravculaire qui est 100 à 1000 fois < plasma
 - taux élevé de tests invalides avec le Determine 4th
 - * Aucune détection d'ag p24 y compris en primo infection (p24 à 380pg/ml)
 - Pas de différence entre VIH B et non B
-

COMPARATIVE RDT SENSITIVITY ONTO WHOLE BLOOD



	Genotype	Oraquick sang	Vikia	Determine	INSTi	Determine 4th GEN Ag +Ab
50 (Chronic stage)	(HIV- 0)	N	+	N	+	N
67 (primary infection) *	B	N	N	N	N	N
73 (primo infection)	F	N	N	N	+/-	N
184 (primary infection 4 months ago)	B	+	+	N	+	N

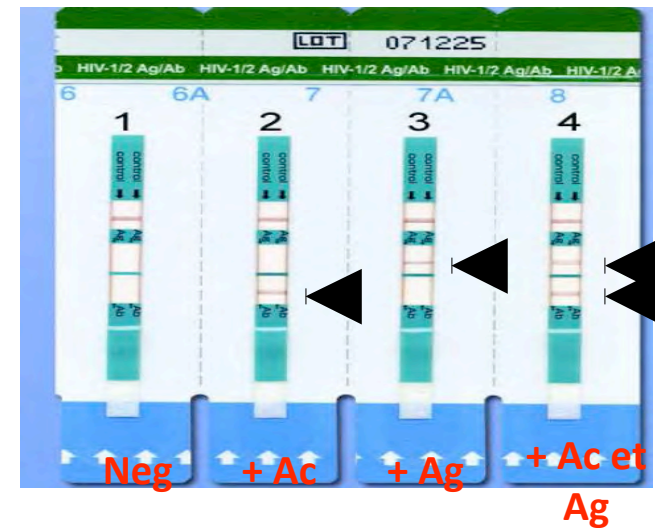
* Ag P24 = 380 pg/mL ** Ag p24 not detectable

Pavie et al, Plosone 2010

FAILURE OF “COMBO AG P24-AB” RAPID TEST IN P24 DETECTION

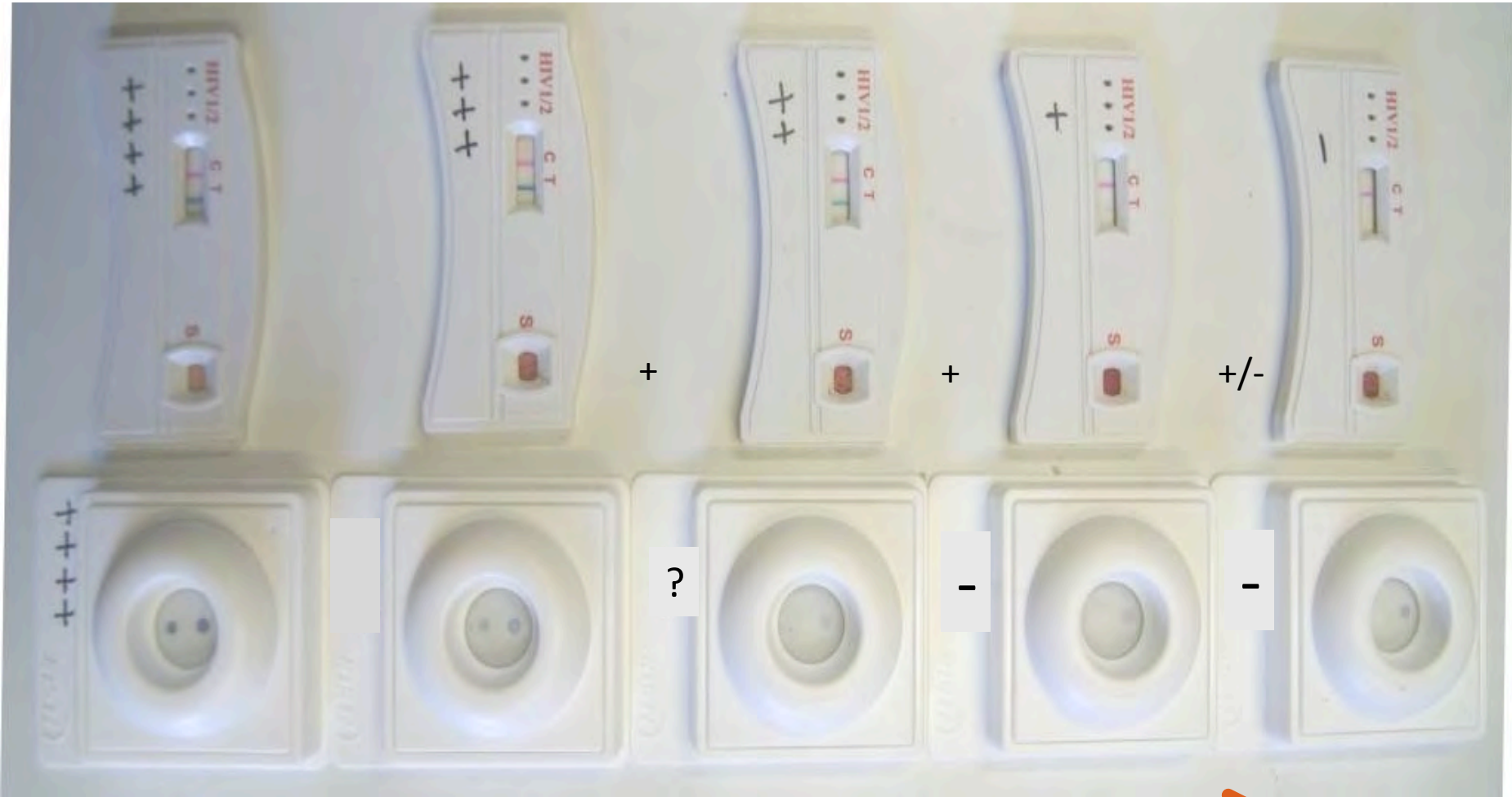
Prospective study 4 African cities, Kigali and Ndola, Kitwe and Lusaka

Only 1 sample was antigen positive out of 34 samples from acutely infected volunteers antigen positive, antibody negative



William Kilembe, PlosOne 2012

PERFORMANCES – discordances inter tests



→ NEG

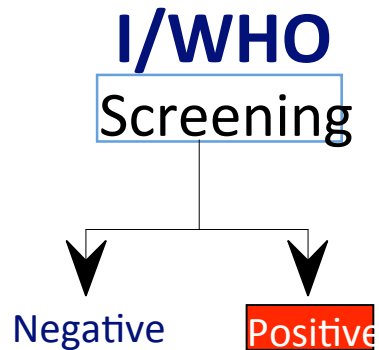
Dilutions

PERFORMANCES – synthèses

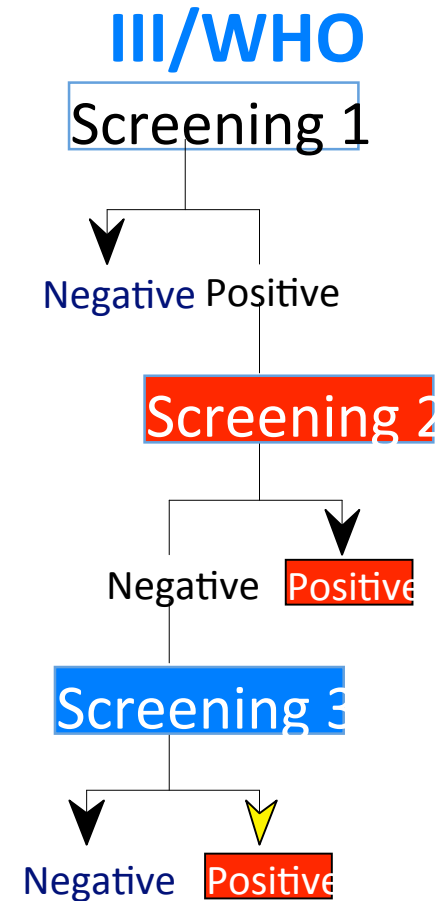
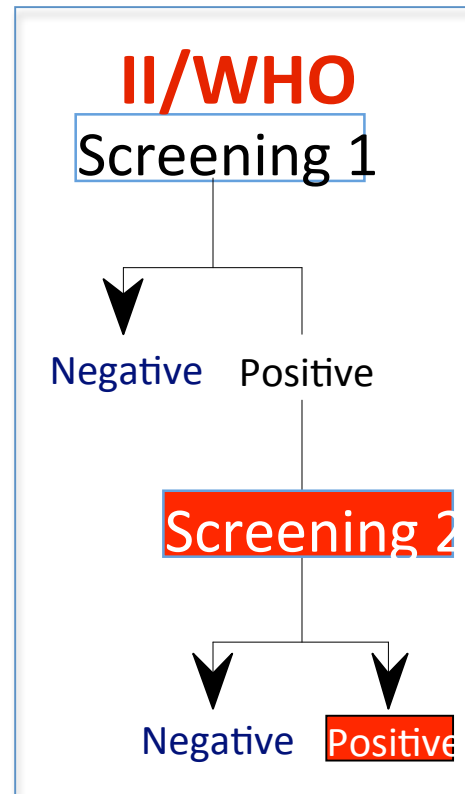
- Evaluation sur matériel « frais » sang total ou salive difficiles et couteuses
 - Manque de sensibilité en PIH
 - Dépistent uniquement les anticorps TROD de 4 ème génération dans le futur (??)
 - Fluide oral moins sensible
 - Négativation possible sous ARV
- Risque avec les variants (peu fréquents)

Comment confirmer les dépistages positifs ????

LES STRATEGIES OMS SONT-ELLES ENCORE PERTINENTES ?



- Strategy I Test all samples with one very sensitive assay
- Strategy II Strategy I with all reactive retested in a more specific test with different principle and/or antigen
- Strategy III Strategy II with reactive tested in a third test differing from the first two tests



RDT AND CONFIRMATORY STRATEGIES

WHO RECOMMENDATIONS

The assumption that each test perform independently is the corner stone of WHO 2 - tests strategy

Prevalence	WHO 2-tests strategy Positive predictive value*
11 %	89.6%
5 %	77.8%
2 %	57.6 %

* The Evaluation of a Rapid *In Situ* HIV Confirmation Test in a Programme with a High Failure Rate of the WHO HIV Two-Test Diagnostic Algorithm

Derryck B. Klarkowski*, Joseph M. Wazome, Kamalini M. Lokuge, Leslie Shanks, Clair F. Mills, Daniel P. O'Brien

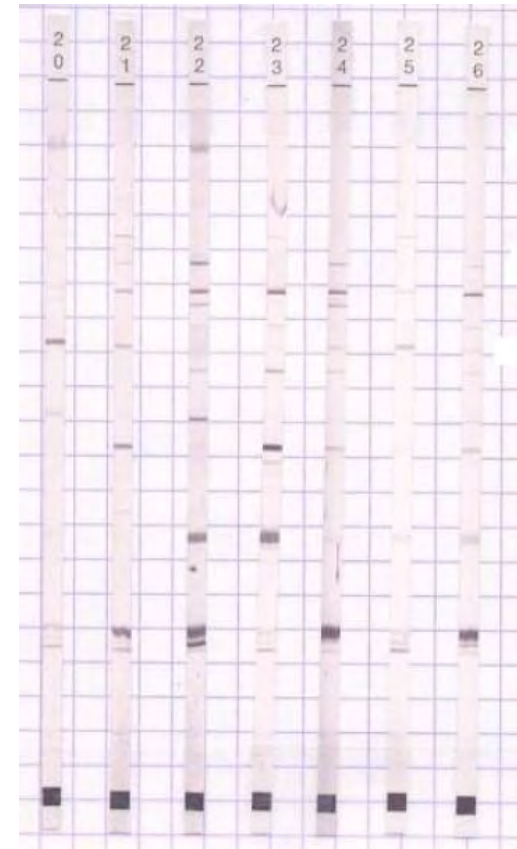
Public Health Department, Médecins Sans Frontières, Amsterdam, The Netherlands

FAILURE IN WHO ALGORITHM :

A ROUTINE SCREENING IN CAMEROON IN 2009

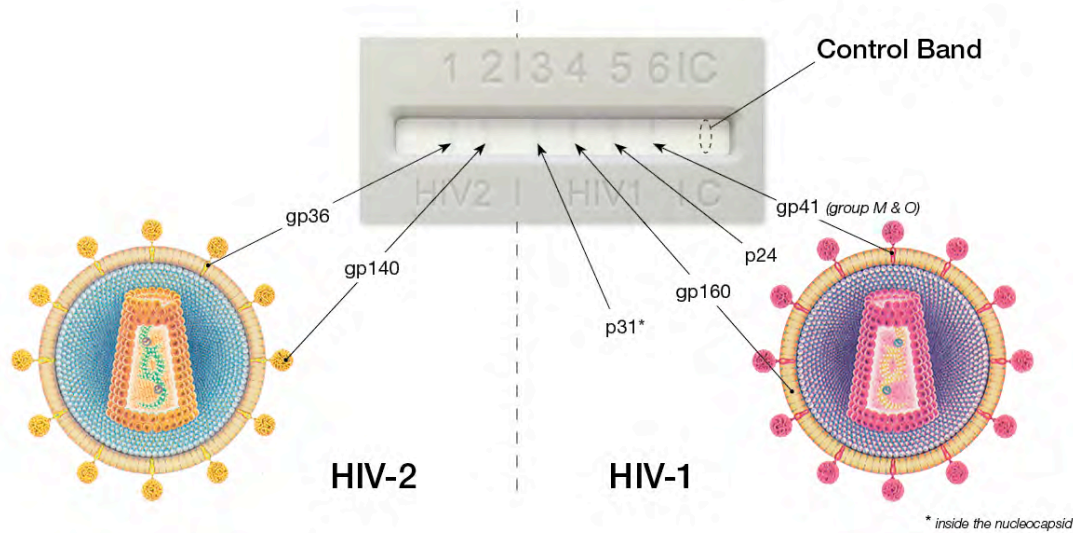
7 patients confirmed as **NON HIV- infected** in St Louis Hospital, Paris

	1892/09	780/09	133/08	130/08	1723/07	1946/09	1937/09
Determine 3G HIV1/2	+	+	+	+	-	+	+
Immuno HIV 1/2	-	+	-	+	+	+	+
Vikia HIV 1/2	+	-				-	-
Retro check			-	-	+		
SD bioline			+	-	-		
Ag P24	-	-	-			-	-
CV Taqman V2.0			-	-			
EIA Architect Abbott	-	-	-	-	-	-	-
WHO conclusion	P	P	P	P	P	P	P
Conclusion SLS	N	N	N	N	N	N	N



Failure in WHO strategy II leading to a false positivity report
 Failure in western blot identification

CONFIRMATION : GEENIUS™ HIV 1/2 CONFIRMATION SANG TOTAL OU SERUM



Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory



< 30 mn

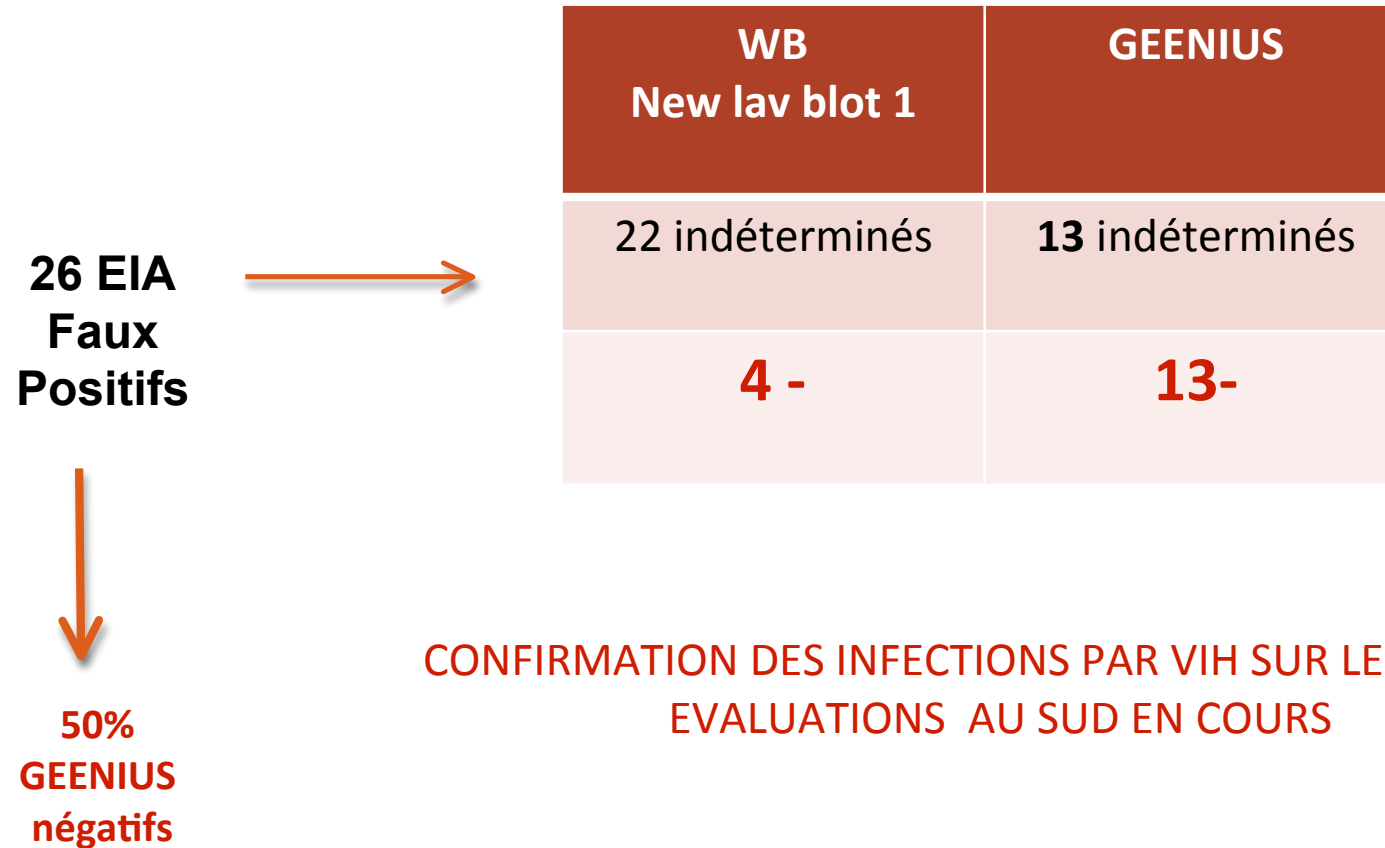


- **Datamatrix Barcode**
- Positive identification of both cartridge and patient ID
- Link between patient ID and cartridge ID: 1 cartridge for 1 patient

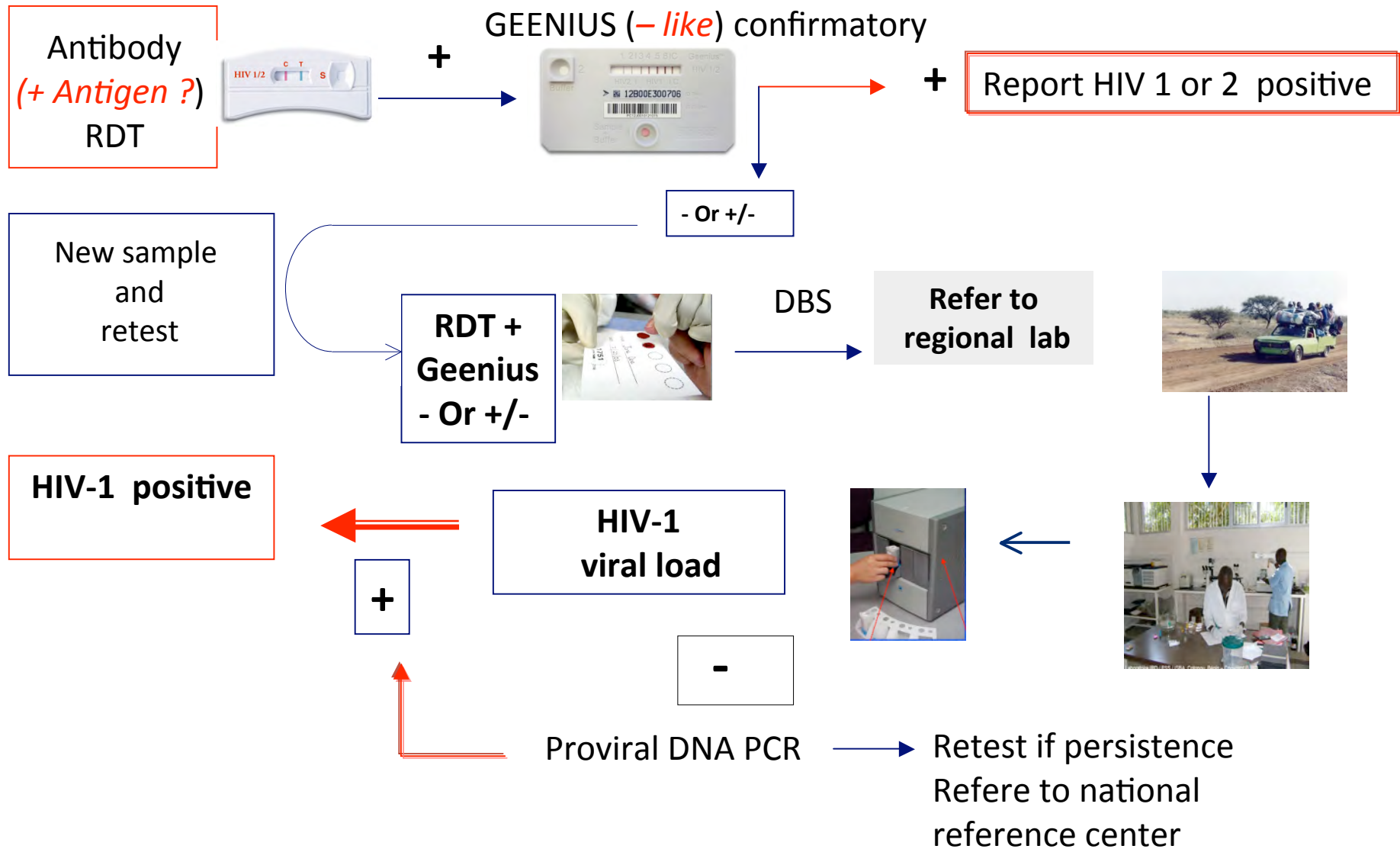
HIV-2 Result	HIV-1 Result	Global Visual Assay
Interpretation	Negative	Negative
HIV Negative	Indeterminate Negative	HIV-2 Indeterminate
Negative	Indeterminate	HIV-1 Indeterminate
Indeterminate	Indeterminate	HIV Indeterminate
Negative	Positive	HIV-1 Positive
Indeterminate	Positive	HIV-1 Positive
Positive	Negative	HIV-2 Positive
Positive	Indeterminate	HIV-2 Positive
Positive	Positive Case 1: 1 ENV HIV-1 (gp160 or gp41) + GAG or POL Case 2: 2 ENV HIV-1 (gp160 and gp41) ± GAG/POL	HIV-2 Positive (with HIV-1 cross-reactivity) HIV Positive Untypable

EVALUATION GEENIUS - St LOUIS PARIS

100 % CONFIRMATION - DIFFERENCIATION HIV-1 (20) et HIV-2(30)
panel de 26 fausses réactivités en EIA 4G



PROPOSAL FOR A NEW CONFIRMATORY ALGORITHM 2015-2020



AUTO TESTS VIH AU SUD COMME AU NORD : UN NOUVEAU PARADIGME



Juillet 2012 : la *FDA* approuve la mise en vente libre des autotests salivaires aux USA.

- octobre 2012 : 30.000 points de vente et en ligne aux Etats-Unis.
- 2013 : Kenya ; Afrique du Sud
- 2014 : France

Pis aller des défaillances des systèmes de santé
ou
nouveau paradigme ??

OraQuick® In-Home HIV Test- A Simple Test Using Oral Fluid



- 1. Swab upper and lower gums once each with flat pad of test device**

- 2. Insert device in Developer Vial. Read result between 20 and 40 minutes**



One line = Negative

Two lines = Positive

L' exceptionalisme du sida : une fausse route ?



- Kenya Knowing Myself First: Feasibility of Self-testing among H W.
- Kenyan government implemented home-based HIV testing
- ZAMBART program : Lusaka 92% of self-test were read correctly and Zambia should be preparing to adopt it
- Blantyre, Malawi , self-testing : 14 neighborhood clusters with 1200 adult residents
2.2% of the population started treatment compared with 0.7% of the population in the standard of care clusters
- Malawi Wellcome Trust : 13,966 were distributed and 89% questionnaire returned after self testing 89 percent
 - 25 of respondents reported receiving previous HIV test
 - 98% responders said they would recommend it
 - 3.7 % of men and 2.2 % of women felt “forced to test several cases of gender-based violence were reported

Isabelle Meyer Andrieux MSF en Suisse **Autotests VIH au sud ;**
<http://www.autotestvih.info>

Les auto tests en Afrique : RAISONNABLE ou non ?

POUR

- Volontaire
- Liberté du lieu
- Individuel ou communautaire
- **Confidentiel, anonyme**
- information **immédiate**
 - TME
 - Tester et traiter !
- Economie de temps pour le système de santé
- Un encadrement possible
- **Une sélection de tests validés scientifiquement**
- 90% de sensibilité égale à celle des TDR en Afrique
- Liquide oral : déchets faciles à gérer

CONTRE

Manque la primo infection la période la plus à risque comme tous les TDR

Faux + à gérer

Manque d'encadrement – soutien

Ethique : pression intra familial, intra professionnel

Surveillance épidémiologique

TDR : en « creux » par rapport aux Elisa mais
reste d'intérêt si bonne utilisation

- Les TDR y compris en auto test peuvent être très utiles en phase chronique de l'infection
 - Tous patients en phase chronique non connu et dépisté par un TDR : un bénéfice pour lui et pour tous
 - Le TDR négatif en groupe de forte incidence doit être interprété avec délicatesse
-