

Dépistage – Prévention – Vaccination

La vision du virologue

Vincent THIBAUT

*Laboratoire de Virologie
CHU de Rennes
2 rue Henri le Guilloux
35033 Rennes cedex 9*

*IRSET - INSERM U1085
Université Rennes 1*



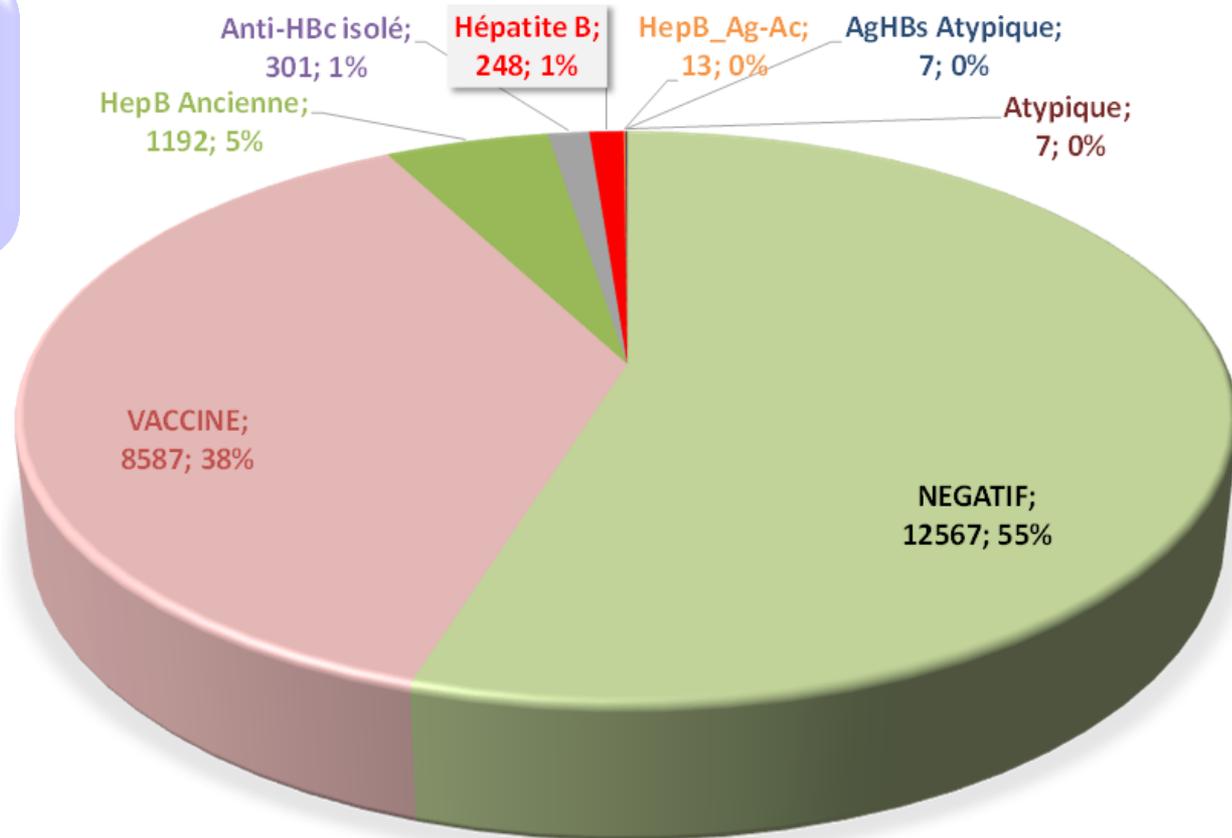
CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
DE RENNES

QUELQUES CHIFFRES DU CHU

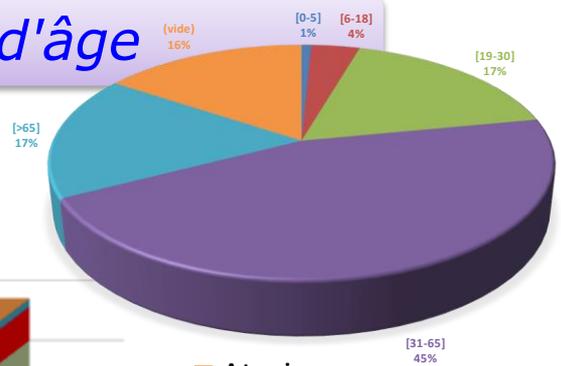
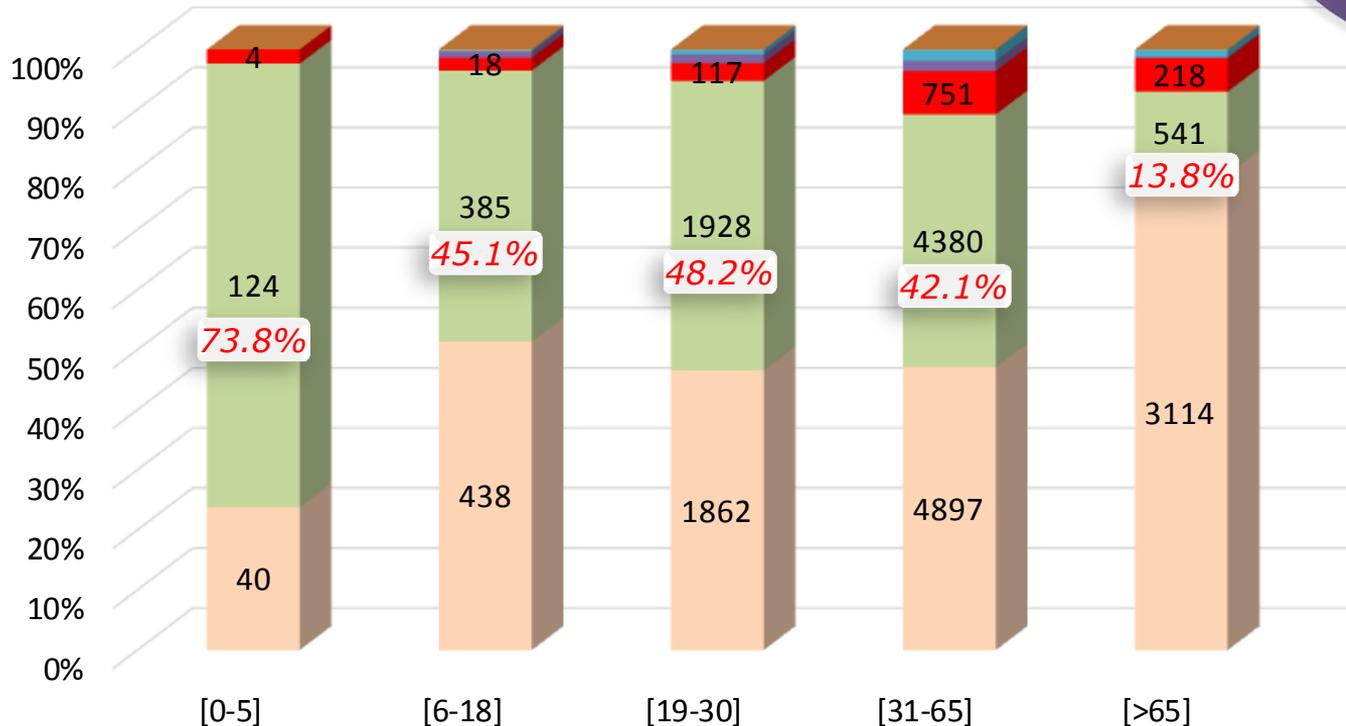
Profils des patients du CHU (2018-2019 ; 22 922 dépistages)

Privilégier le dépistage :

- ✓ AgHBs
- ✓ Ac anti-HBs
- ✓ Ac anti-HBc

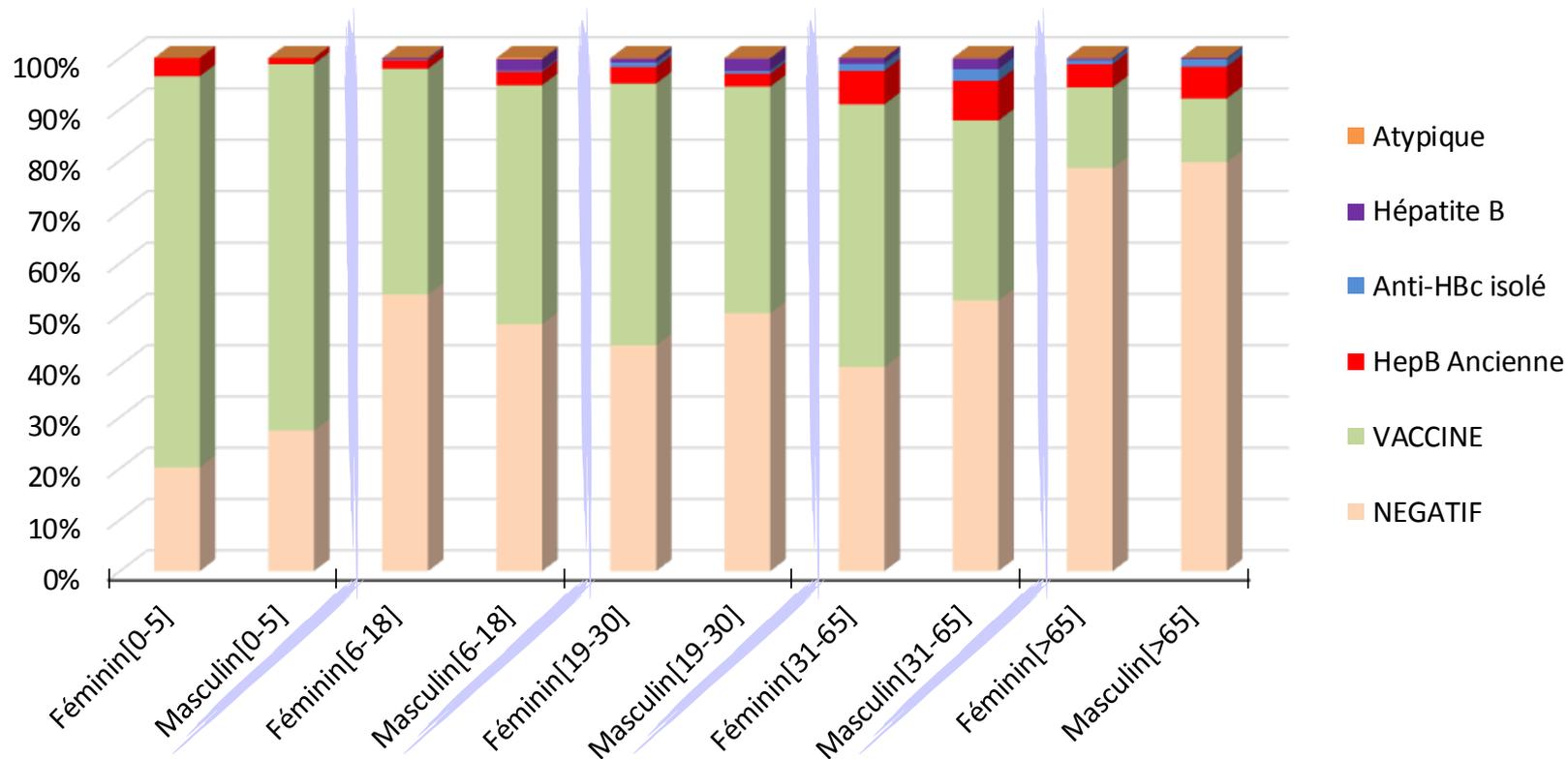


Profils sérologiques en fonction de la tranche d'âge

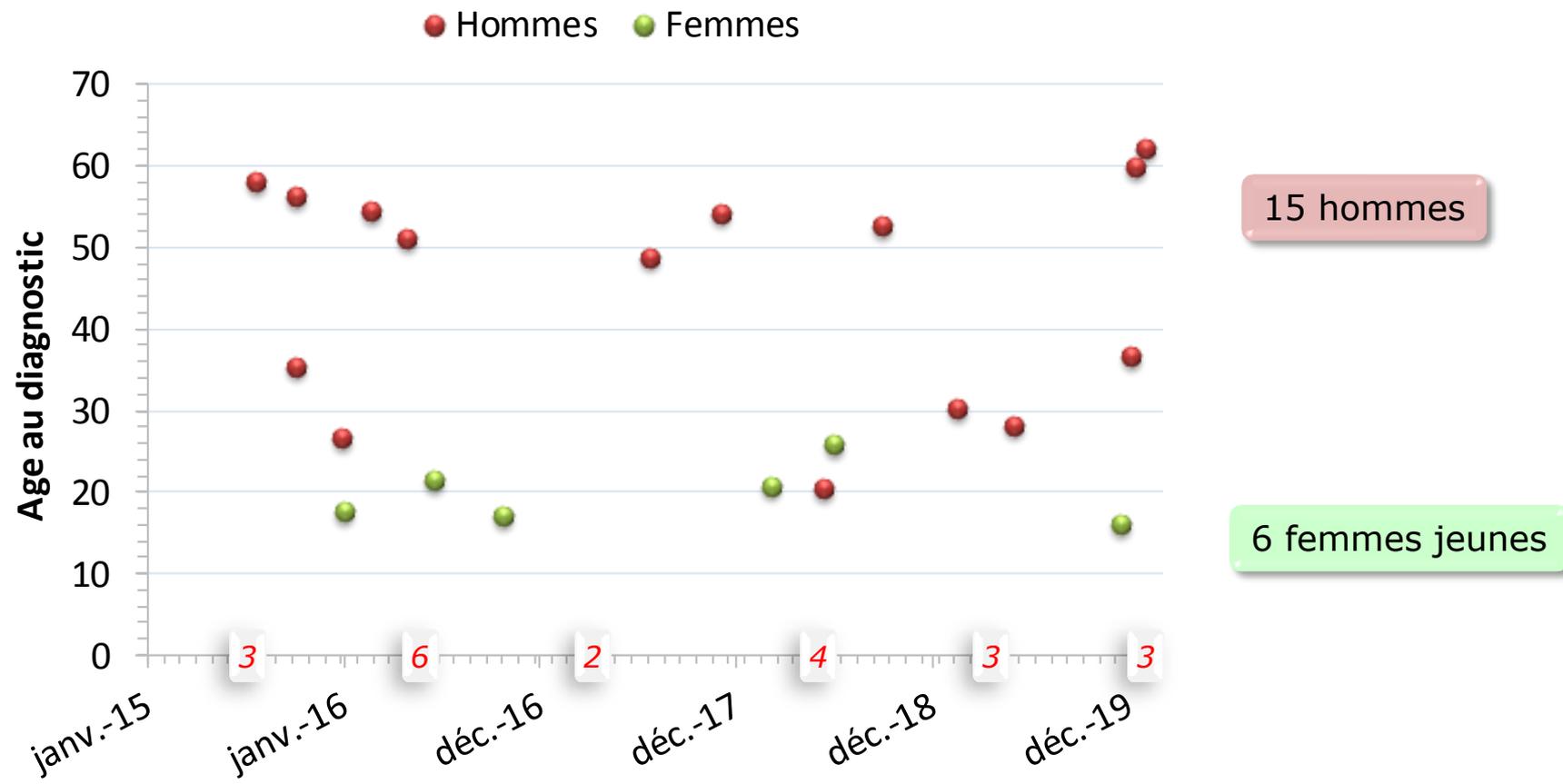


- Atypique
- Anti-HBc isolé
- Hépatite B
- HepB Ancienne
- VACCINE
- NEGATIF

Profils sérologiques par genre



Cas des infections aiguës au CHU (2015-2020; n=21)



Une histoire banale ? Melle R. M. 15 ans (1)

Hospitalisée du 19/12 au 23/12/2019 pour **hépatite virale B aiguë**

- Asthénie depuis environ deux semaines
- épisode de fièvre au domicile à 38,5°C avec syndrome pseudo-grippal, spontanément résolutif
- Bilan en ville dans le cadre d'un traitement par Isotrétinoïne, cytolyse prédominante en ALAT > 10N
- Après arrêt du traitement, cytolyse persistante avec aggravation à 15N
- Devient ictérique sur la même période, sans douleur, sans fièvre
- Sérologies virales au CH de Dinan
 - ✓ Ag HBs POSITIF
 - ✓ ASAT/ALAT : cytolyse > 20N.
 - ✓ Diminution du TP à 75% puis 65% le 18/12

Melle R. M. 15 ans (2)

AgHBs :	POSITIF (500 UI/mL)
IgM Anti-HBc:	POSITIF
AgHBe :	Négatif
Anti-HBe :	POSITIF
Anti-VHB :	Négatif
CV-VHB :	9 755 UI/mL

- ✓ A reçu **deux doses du vaccin** anti-VHB durant l'enfance mais n'a jamais reçu de 3ème dose et n'a jamais été contrôlée.
- ✓ La mère de la patiente travaillait à l'hôpital et avait reçu trois doses de vaccin, mais n'a jamais été contrôlée.
- ✓ Elle a eu un **rapport sexuel à risque** avec son partenaire fin septembre, mais connaît son partenaire depuis plus de six mois, qui n'a apparemment jamais pris des risques auparavant à ce niveau-là.
- ✓ Aucune consommation de drogues intraveineuses, ou d'autres drogues par ailleurs. Pas de contact avec le sang d'autrui.
- ✓ Le mode de contamination reste donc **non élucidé**, possiblement lié à une infection materno-foetale devant le profil VHB **évoquant une réactivation**.
- ✓ La famille et le partenaire seront à **dépister** pour élucider le mode de contamination.

Melle R. M. 15 ans (3)

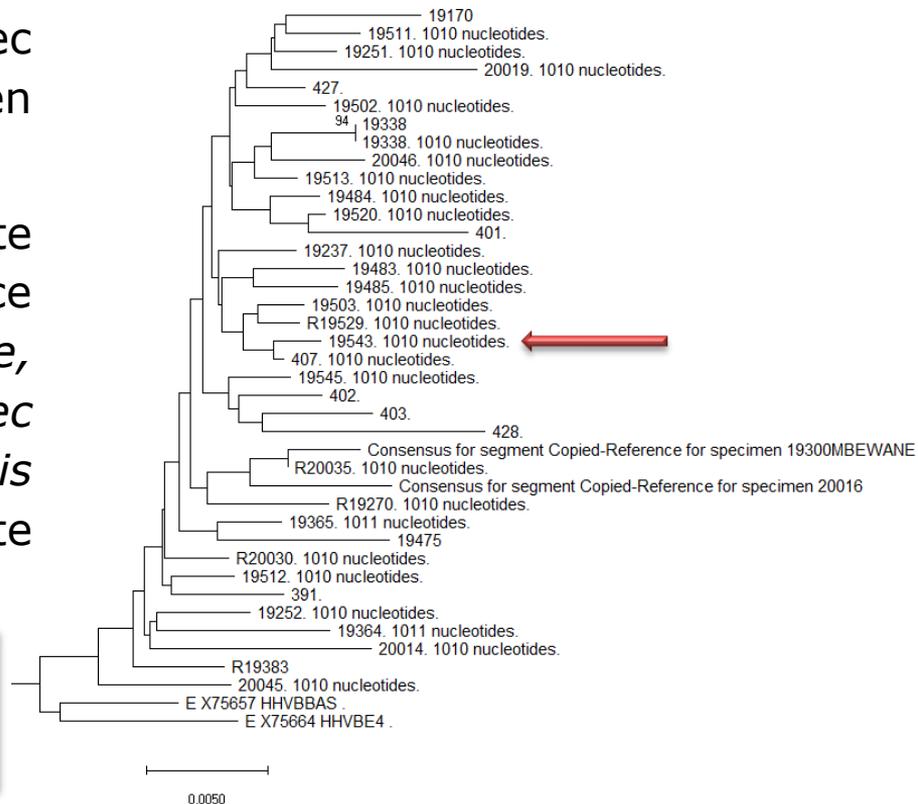
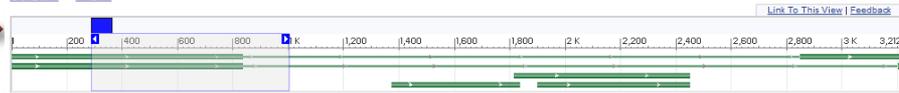
Petit copain depuis 8 mois avec **rappports sexuels** réguliers (1er partenaire pour la patiente) et notion d'un rapport sexuel avec **rupture du préservatif** durant l'acte en octobre 2019.

Consignes données à la patiente d'expliquer à son partenaire l'importance du **dépistage** (originaire de Centrafrique, arrivé en France à l'âge de 4 ans avec notion de vaccination à son arrivée mais statut au préalable ?) afin d'éviter toute autre contamination potentielle.

AgHBs : 0,061 UI/mL
Anti-HBs : 41 mUI/mL
Anti-HBe : POSITIF
Anti-VHD : Négatif
CV-VHB : Détecté

Hepatitis B virus complete genome, isolate CAR138

GenBank: AM494708.1
GenBank FASTA



Des questionnements

- Couverture vaccinale de cette tranche d'âge [45% ?]
- Dépistage des personnes venant de zone d'endémie
- Messages de prévention (*port du préservatif*)
- Actions "post-découverte" : message individuel et entourage ? [ARS ?]
- Echappement vaccinal ? (*Investigation complémentaire ?*)

FRANCE ET OBJECTIFS OMS

PLACE DES VIROLOGUES

France : HBV Infections (2016) 353,000 (1%)



Diagnosed

66%



Treated

19%



Annual Deaths

1,600



4 deaths

per day



Birth Dose

91%



3+ Dose

88%



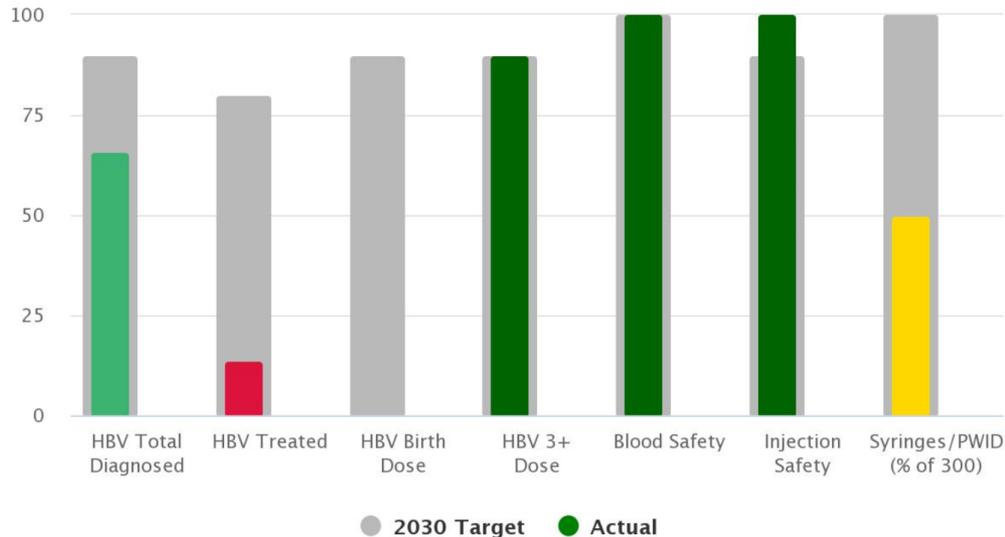
HBIG

86%

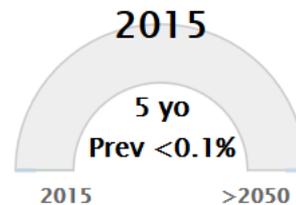
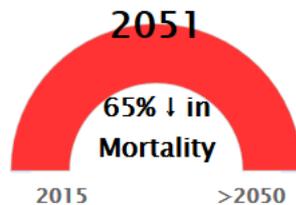
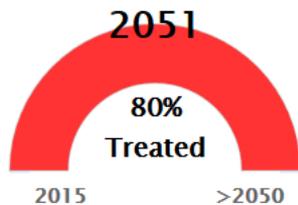
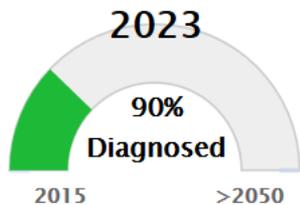


Tx Pregnant Women

0%

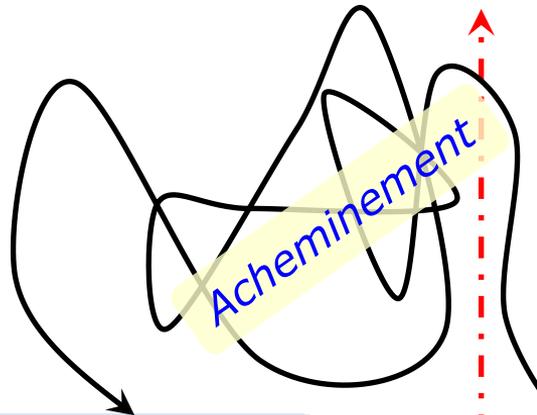


Year of Achieving All Goals for HBV > Year 2051



<https://cdfaound.org/dashboard/polaris/dashboard.html>

Vers un diagnostic rapide : les options



Acheminement

1- Laboratoire

- ✓ Responsabilité
- ✓ Qualité
- ✓ Coût moindre
- ✓ Traçabilité
- ✓ **Délai**



2- TROD

- ✓ *Orientation diagnostique*
- ✓ Responsabilité : clinique
- ✓ Réalisation technique : clinique
- ✓ Délai court !
- ✓ **Suivi qualité ?**
- ✓ **Performance ?**
- ✓ **Traçabilité ?**
- ✓ **Coût ?**

3- POCT

- ✓ *Biologie délocalisée*
- ✓ Responsabilité **Biologiste**
- ✓ Organisation/formation
- ✓ Réalisation technique
- ✓ Délai
- ✓ Suivi qualité (labo)
- ✓ Performance
- ✓ Traçabilité ?
- ✓ Coût ?



Un choix éclairé

Biologie médicale

LBM multisites - EBM

Biologie d'urgence

EBMD - POCT

**TROD pour
professionnels de
santé**

Autotests

LABORATOIRE

Distance

Délai

Coût

Activité

Risque

Qualité

PATIENT

D'après Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie – Autotests-TROD (12/2017)
https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22

Vers les TROD : Le concept ASSURED

- ✓ **A**ffordable *[Economique]*
- ✓ **S**ensitive *[Sensible]*
- ✓ **S**pecific *[Spécifique]*
- ✓ **U**ser-friendly *[Facile d'utilisation]*
- ✓ **R**apid and robust *[Rapide et fiable]*
- ✓ **E**quipment-free *[Sans recours à un équipement]*
- ✓ **D**eliverable to end-users *[Adapté à un usage sur le terrain]*

Les TRODS : à utiliser à bon escient...

Tests d'orientation pour professionnels de santé "TROD"

Infirmiers
Sages Femmes
Médecins
Pharmaciens

Liste de tests par type de professionnels avec conditions restrictives d'utilisation

Responsabilité

- Eléments d'orientation diagnostique
- Professionnel de santé responsable ou médecin

Réglementation

- Liste – Arrêté 01/08/2016

Qualité

- Fiche AQ par test
- Annexes II et III Arrêté 01/08/2016
- Traçabilité
- Réactovigilance

Prescription Remboursement

- Non

D'après Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie – Autotests-TROD (12/2017)
https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22

Des tests AgHBs de qualité variable

Table 3. Specifications of available HBsAg rapid diagnostic tests.

Test	Manufacturer	Nature of device	Matrices	Volume needed	Time to result	CE-marked	FDA-approved	WHO-prequalified
Determine™ HBsAg	Alere, Waltham, MA	Lateral flow	Whole blood, serum, plasma	50 µl	15 min	No	No	No
VIKIA® HBsAg	bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France	Lateral flow	Whole blood, serum, plasma	75 µl	15–30 min	Yes	No	No
DRW HBsAg rapid Test	Diagnostics for the Real World, San Jose, CA	Lateral flow	Serum, plasma	80 µl	30 min	Yes	No	No
Toyo HBsAg Rapid Test	Turkclab, Izmir, Turkey	Flow-through	Whole blood, serum, plasma	100 µl	5–15 min	Yes	No	No
Assure HBsAg Rapid Test	MP Biomedicals, Singapore	Flow-through	Whole blood, serum, plasma	50 µl (whole blood) or 75 µl (serum, plasma)	15–20 min	No	No	No
First Response HBsAg Card Test	Premier Medical Corporation, Daman, India	Flow-through	Serum, plasma	50 or 75 µl	5–10 min	Yes	No	No
SD Bioline HBsAg	Standard Diagnostics, Yongin, Korea	Flow-through	Whole blood, serum, plasma	100 µl	20 min	No	No	No

CE, European Conformity; FDA, US Food and Drug Administration; HBsAg, hepatitis B surface antigen; WHO, World Health Organization.

➤ Echantillons :

- Sang total
- Sérum
- Plasma



➤ Performances cliniques :

1. Essais cliniques réalisés hors UE

	SPECIFICITY	SENSITIVITY
<i>Plasma or Sérum</i>	99.80% <small>(1528 negative samples)</small>	99.05% <small>(422 positive samples)</small>
<i>Whole blood</i>	99.79% <small>(1428 negative samples)</small>	98.92% <small>(372 positive samples)</small>

2. Essais cliniques réalisés en UE

Sensitivity	Specificity
98,33%	99,8%

VIKIA® , Biomerieux



Determine™ ,
Inverness Biomedical Innovations



Quick Profile™ ,
Lumiquick

AgHBs=marqueur direct

	Serologie ELISA AgHBs		AUC (95%CI)	Se	Sp	VPP	VPN
	Positif	Négatif					
VIKIA®	(n=85)	(n=3843)	0.982 (0.962-1.000)	96.5	99.9	97.6	99.9
Positif	82	2					
Négatif	3	3 841					
DETERMINE™	(n=47)	(n=2425)	0.968 (0.933-1.000)	93.6	100	100	99.9
Positif	44	0					
Négatif	3	2425					
QUICK PROFILE™	(n=84)	(n=3838)	0.951 (0.919-0.983)	90.5	99.7	88.4	99.8
Positif	76	10					
Négatif	8	3828					
	Ac Anti-HBs		AUC (95%CI)	Se	Sp	VPP	VPN
	Positif	Négatif					
QUICK PROFILE™	(n=2091)	(n=1648)	0.781 (0.769-0.792)	58.3	97.8	97.1	64.9
Positif	1219	36					
Négatif	872	1612					

Julie Bottero et al. (2013)

Une analyse précise de la littérature !

Table 5 Summary pooled diagnostic accuracy of rapid HBsAg assays stratified by study, patient, index and reference tests

	Subgroup	Studies, n	Sample size, n	Points, n	Pooled clinical accuracy (95% CI)		Likelihood ratios (95% CI)	
					Sensitivity	Specificity	Positive	Negative
Study	Pre 2005	9	8854 (206–2754)	19	96.9 (96.0–97.7)	99.7 (99.6–99.8)	265.5 (106.1–664.5)	0.06 (0.03–0.10)
	Post 2005	21	14,862 (25–3956)	44	86.4 (85.2–87.5)	99.4 (99.2–99.5)	84.6 (43.6–164.6)	0.13 (0.09–0.18)
	HIV-positive	5	2596 (75–973)	6	72.3 (67.9–76.4)	99.8 (99.5–99.9)	192.6 (77.4–497.2)	0.29 (0.22–0.38)
Specimen type	Whole blood	8	6889 (25–3956)	11	91.7 (89.1–93.9)	99.9 (99.8–99.9)	346.6 (157.6–762.4)	0.09 (0.06–0.14)
Index test	Determine	10	7730 (75–2472)	12	90.8 (88.9–92.4)	99.1 (98.9–99.4)	239 (17.1–33,300)	0.077 (0.035–0.168)
	VIKIA	3	5242 (476–3928)	3	82.5 (77.5–86.7)	99.9 (99.8–100)	1070 (376–3060)	0.108 (0.026–0.458)
	BinaxNOW	3	3542 (137–2463)	6	97.6 (96.2–98.6)	100 (99.7–100)	221 (36.1–1350)	0.045 (0.016–0.128)
	Serodia	3	1040 (250–462)	3	95.8 (93.4–97.5)	99.8 (99.1–100)	285 (71.4–1140)	0.045 (0.029–0.069)
Reference test	CMIA	5	3521 (227–1768)	9	80.4 (77.9–82.6)	99.0 (99.6–99.3)	58.5 (31.3–109)	0.141 (0.074–0.268)

Amini et al. BMC Infectious Diseases 2017, 17(Suppl 1):698

Faire un choix éclairé

En terme de sensibilité : de 90.5% pour le test [AgHBs QuickProfileTM](#) à 96.5% pour le test [Vikia®](#).

Comparaison deux à deux des aires sous courbe ROC des trois tests antigéniques

- ✓ **Pas de différence** entre les tests [Vikia®](#) et [DetermineTM](#) (/référence)
- ✓ **Moindre performance** diagnostique du test [QuickProfileTM](#) comparé au test sérologique et aux tests [Vikia®](#) et [DetermineTM](#).

Faux négatifs essentiellement patients à titre [AgHBs et Charge virale VHB faibles](#), au stade de **portage chronique inactif**.

Taux de [discordances](#) inter-lecteurs, compris entre 0.15 et 0.36%, quel que soit le niveau de formation des opérateurs, [faibles](#) pour les 3 tests AgHBs.

Le test [Vikia®](#) était le test rapide AgHBs induisant le moins de discordances de lecture et dont l'impact de ces discordances était négligeable.

Dépistage :

- ✓ Outils disponibles (*hors les murs*)
- ✓ 3 marqueurs
- ✓ Contexte de la grossesse (*partenaire...*)

Prévention :

- ✓ Messages... (*encore des lacunes*)
- ✓ Profiter des hépatites aiguës !

Vaccination :

- ✓ Veille virologique
- ✓ Communication

MERCI DE VOTRE ATTENTION !!!

et au laboratoire de Virologie !



LES 1^{ERS}
Etats
Généraux
DE L'**H**épatite
B

-  Enquête nationale
-  Focus groupes
-  Tables rondes
-  Synthèse
-  Présentation de la synthèse

Laboratoire de Virologie
CHU de Rennes
2 rue Henri le Guilloux
35033 Rennes cedex 9



CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
DE RENNES

IRSET - INSERM U1085
Université Rennes 1