

Journée Infectiologie Abbott

Le 22 novembre 2018, la Sté Abbott a réuni à Paris de nombreux participants pour une journée consacrée à l'infectiologie. Des experts français ont été conviés à partager leur expérience en ce domaine.

Introduction Eric HRIMECH, Président Abbott France



Eric HRIMECH

L'infectiologie occupe une place importante dans l'histoire et l'héritage de la société Abbott. Elle constitue l'un des piliers majeurs qui a contribué à son succès. Abbott est entrée dans le diagnostic par l'infectiologie, plus particulièrement dans le domaine des hépatites et du VIH. En 1972, Abbott lance son premier

test de dépistage de l'hépatite B, puis un test de dépistage de l'hépatite A. En 1985, le test Abbott de dépistage du VIH est le premier à être enregistré par la FDA. Ce test est un de nos plus grands succès et reste la première victoire médi-

cale significative contre une menace qui, à l'époque, semblait impossible à stopper. En 1994, Abbott lance son programme mondial de surveillance VIH pour détecter el'apparition de nouveaux variants. Ce programme a depuis été élargi au VHB en 2009 et au VHC en 2014. Ces résultats ne sont pas le fruit du seul travail d'Abbott, mais celui d'une collaboration intense avec les leaders scientifiques à travers le monde. Cela démontre clairement notre engagement à poursuivre les innovations dans le domaine de l'infectiologie, au bénéfice des patients. Il faut instaurer des collaborations étroites entre les différents acteurs impliqués dans le parcours de soins. Aujourd'hui, nos échanges s'inscrivent dans cette perspective. Je remercie les experts français qui nous font l'honneur de partager leur expérience. ■

Implémentation des Tests Virologiques dans la Politique Générale d'Élimination du VHC par le Pr Stéphane CHEVALIEZ, Centre National de Référence des Hépatites Virales B, C et delta, Laboratoire de Virologie & INSERM U955, Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est Créteil, France



Pr Stéphane CHEVALIEZ

Le « fardeau » de l'Hépatite C

Les procédures de soins non sécurisées et l'utilisation de drogues injectables sont responsables de 1,75 millions de nouvelles infections (données 2015). On estime à environ 71 millions le nombre de porteurs chroniques dans le monde, dont 2,3 millions de coinfectés VIH/VHC. La prévalence de l'infection chronique varie d'un

pays à l'autre. L'Europe et les régions de la méditerranée orientale sont des pays à faible prévalence. La Russie, la Mongolie, la Chine et l'Égypte sont des pays à forte prévalence, supérieure à 7 %. Les complications de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C entraînent plus de 700 000 décès chaque année dans le monde (300 000 pour les décompensations de la cirrhose et 340 000 pour les cancers primitifs du foie).

Cascade de soins de l'Hépatite C en 2015 et objectifs de l'OMS

Sur 71 millions de porteurs chroniques, 1/5 sont diagnostiqués, 7 % bénéficient d'un traitement et la plupart des patients

traités sont guéris. En France, 12 000 patients ont été traités en 2014, 15 000 en 2015, pour atteindre 20 000 en 2017. L'objectif de l'OMS est de diagnostiquer 90 % des sujets infectés en 2030 et de traiter 90 % d'entre eux.

Efforts importants en direction des pays à ressources limitées

Les pays à ressources limitées ont une forte densité de populations avec une proportion de sujets diagnostiqués faible : 6 % versus 46 % dans les pays à fortes ressources. La proportion d'initiation de traitement y est également faible : 2 % versus 8 % dans les pays à fortes ressources, avec un accès limité aux antiviraux (en 2015). Des efforts importants en direction des ces pays doivent être entrepris comme par exemple la mise à disposition de tests diagnostiques simples et peu coûteux et un accès aux médicaments génériques. Il est désormais crucial de favoriser la prévention, faciliter l'accès au traitement et renforcer le dépistage.

Quels sont les besoins pour renforcer le dépistage ?

Il faut mettre à disposition des tests diagnostiques fiables et bon marché. Cela comprend à la fois des tests sérologiques EIA (enzyme immunoassay) ou TDR pour test de diagnostic rapide)

pour la détection des anticorps VHC, des tests moléculaires, pour le diagnostic et le monitoring de la réponse au traitement, et des tests de détection/quantification de l'antigène de capsid.

Stratégie Diagnostique

La stratégie diagnostique consiste en la détection des anticorps totaux VHC. Si les anticorps sont présents, il convient de rechercher l'ARN du VHC à l'aide d'une méthode quantitative ou qualitative, puis d'adresser le patient vers une consultation spécialisée en hépatologie pour l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique. Si l'ARN est positif et ce quel que soit le stade de fibrose, il convient de débiter un traitement idéalement par une combinaison pangénotypique pendant 8 à 12 semaines selon le traitement. L'efficacité du traitement est évaluée 12 semaines après l'arrêt du traitement par un ARN viral qui doit être négatif ou indétectable ; c'est la réponse virologique soutenue (SVR). L'OMS préconise une simplification de cette stratégie diagnostique, avec l'introduction de l'antigène de capsid, qualitatif ou quantitatif, qui est un marqueur indirect de la réplication virale. L'évaluation de la fibrose hépatique est maintenue et l'évaluation de la guérison, 24 semaines après la fin du traitement, par un antigène de capsid qui doit être négatif ou indétectable.

Quels sont les outils virologiques disponibles ?

À côté des tests classiques (détection/quantification de l'antigène de capsid par EIA), de tests alternatifs à réaliser au lit du malade (tests diagnostic rapides TDR ou « Point of care Tests » moléculaires). De plus, il est important de souligner l'existence de papier filtre (DBS ou dried blood spot) permettant de collecter du sang total après ponction digitale. Une fois séché, le DBS est acheminé par voie postale à température ambiante vers un laboratoire de référence où des analyses sérologiques et moléculaires pourront être réalisées.

Intérêt de la Détection/Quantification de l'Ag de capsid

L'Ag de capsid (AgC) est un marqueur indirect de la réplication virale. La quantité d'AgC circulant dans le sang est corrélée à la quantité d'ARN, et ce quel que soit le génotype, et que le sujet soit mono-infecté VHC, co-infecté VIH/VHC, dialysé, etc... Il présente de nombreux avantages par rapport aux méthodes moléculaires de détection/quantification d'ARN. Il est de 30 % à 50 % moins coûteux que les techniques moléculaires. Le marqueur est stable à 20-25°C pendant 96 heures et les résultats sont obtenus rapidement, en 60 min environ. De nombreuses publications montrent qu'il permet la confirmation du diagnostic d'infection active, le monitoring des réponses virologiques sous traitement et l'évaluation de la guérison (RVS). L'OMS préconise toutefois quelques axes d'amélioration concernant ce marqueur. En premier lieu, évaluer l'impact de la co-infection VIH, VHB et des génotypes VHC (4, 5 et 6) sur les performances des trousse de détection/quantification de l'AgC. D'autre part, la corrélation entre SVR12 et SVR24 doit être évaluée chez certaines populations (cirrhotiques, co-infectés VIH/VHC, immunodéprimés). Enfin, évaluer les cinétiques de décroissance de patients sous traitement afin de déterminer le meilleur moment pour déterminer la RVS.

Bénéfices des POCT

Les POCT permettent une réduction des temps d'attente, une diminution du nombre de visites (une ou deux au lieu de cinq), une discussion quasi immédiate des résultats afin d'initier un traitement. Ils améliorent donc la prise en charge médicale du patient et permettent une diminution du nombre de patients « perdus de vue ».

Les Tests de Diagnostic Rapides (TDR)

Ils peuvent être utilisés au « lit du malade », au cabinet du médecin, aux Urgences, dans les unités de soins intensifs. Ils sont surtout opérationnels en dehors de structures médicalisées classiques, par du personnel habilité, médical ou non, dans les zones rurales, éventuellement au domicile du patient comme autotests. Ils ont l'avantage d'utiliser des matrices biologiques originales telles que sont le sang total capillaire, prélevé par piqûre au bout du doigt, ou la salive, plus précisément le liquide cravculaire prélevé entre la gencive et la joue. Ce dernier est simple, indolore, non invasif et peu coûteux à collecter. Il contient des immunoglobulines (et des marqueurs viraux), en quantité plus faible que le plasma (1/5 environ). Les TDR pour la détection des anticorps VHC sont relativement nombreux sur le marché. Ils utilisent tous le sang total, le test « Oraquick® HCV rapid Ab test » utilise en plus le liquide cravculaire. Les volumes de prélèvement varient entre 5 et 60 µL et le délai d'obtention des résultats est compris entre 5 et 20 mn.

Quelles sont les performances des TDR ?

Nous avons réalisé une étude au laboratoire en 2016 (*Chevallier et al., Clin Microbiol Infect 2016;22(5):459.e1-6*) portant sur 3 tests qui à cette époque disposaient du marquage CE pour la détection des anticorps VHC à partir du sang total et du liquide cravculaire uniquement pour le test rapide OraQuick. Cette étude incluait 513 patients, dont 318 avec une infection chronique VHC, 25 avec une infection guérie et 170 individus VHC-séronégatifs. La spécificité était excellente, quelle que soit la matrice biologique (sang total capillaire et liquide cravculaire), et la sensibilité était variable selon le test. Elle était bonne à partir du sang total capillaire pour les tests « OraQuick® HCV Rapid Ab Test » et « TOYO® anti-HCV test », et sur liquide cravculaire pour le test « OraQuick® HCV Rapid Ab Test ». Ces résultats sont tout à fait en accord avec une récente meta-analyse parue en 2017 (*Tang et al., BMC Infect Dis 2017;17(Suppl 1):695*) portant sur des études publiées entre 2004 et 2015. Sur plus de 90 000 échantillons de sang total (veineux et capillaire) inclus dans 47 études et plus 12 000 échantillons de salive inclus dans 11 études, la spécificité était excellente (respectivement, 98% et 100% pour le sang total et la salive) et la sensibilité était respectivement de 98 % pour le sang total, et de 94 % pour la salive.

Quels tests rapides utiliser en pratique ?

L'OMS recommande l'utilisation de 2 tests, sur la base de multiples critères : leurs performances (sensibilité et spécificité), leur coût, leur facilité d'utilisation, et leur spécificités liées à leur lieu d'utilisation. Il s'agit du test « OraQuick® HCV Rapid Ab Test », que ce soit à partir du sang total ou de la salive, et du test « SD Bioline

HCV », à partir de sérum bien qu'il ne dispose pas de marquage CE. Nous conduisons actuellement une étude dans notre laboratoire concernant la performance des TDR chez les patients coinfectés VIH. À ce jour, sur 63 patients VIH-positifs dont 18 patients avec une infection chronique VHC, 32 avec une infection guérie et 13 patients séronégatifs pour le VHC ont été inclus (*Chevaliez et al., AASLD 2018; Abstract 1633*). La sensibilité était variable d'un test à l'autre, moins bonne que chez les patients mono-infectés par le VHC. Selon l'OMS, les axes d'amélioration pour les TDR sont d'évaluer l'impact de la coinfection VIH (charge virale VIH et taux de CD4) sur leurs performances, et de les valider à partir de matrices telles que la salive, le sang total capillaire et le sang total déposé sur DBS. Les TDR, pratiqués par du personnel habilité (professionnels de santé ou non), constituent une alternative attractive du fait de leur simplicité, de leur coût, du délai court d'obtention des résultats. Ils demeurent en particulier une alternative pour les pays ayant un accès limité à un laboratoire de biologie médicale et pour certaines populations n'ayant pas accès aux structures de soins classiques (prisonniers, utilisateurs de drogues par voie veineuses, travailleurs du sexe, migrants, donneurs de sang, ...).

Les POCT moléculaires

Depuis quelques années, nous assistons à un développement important de ces technologies pour détecter, voire quantifier, l'ARN du virus de l'hépatite C en peu de temps. Leur évaluation a été réalisée dans différentes régions du monde. Elles présentent une bonne corrélation avec les trousseaux classiques largement utilisés dans nos laboratoires. L'OMS préconise des axes d'amélioration : premièrement, évaluer la proportion de porteurs chroniques avec une charge virale faible (<3 000 UI/mL) qui pourrait être non détectée par les tests avec une limite de détection élevée ($\leq 1\ 000$ UI/mL) ; Ensuite, évaluer l'intérêt, le coût, le coût-efficacité et l'impact d'utiliser un test moléculaire comme stratégie diagnostique ; Enfin, évaluer l'impact de la coinfection VIH, VHB et des génotypes VHC (4, 5 et 6) sur les performances des trousseaux de détection/quantification de l'ARN.

Le Dried Blood Spot (papier buvard)

Le DBS est recommandé par l'OMS pour la surveillance de maladies tropicales négligées (trachome, filariose lymphatique, schistosomiase, onchocercose, helminthiase), et également pour la prévention de la résistance aux anti-rétroviraux dans les pays à ressources limitées. Le DBS est une méthode alternative pour collecter du sang total.

Les avantages des DBS

Ils permettent un accès « universel » aux soins, en particulier dans des situations telles que l'éloignement géographique, la précarité veineuse, un stockage à -20°C difficile et avec même une possibilité d'auto-prélèvement. Cela permet de collecter un faible volume de sang (50 μL sur 12 mm^2), facilement (pas de matériel spécifique requis à l'exception de lancettes), de manière quasi indolore et avec une possibilité d'acheminement par courrier à température ambiante. La matrice biologique a une bonne stabilité (plusieurs jours, mois, voire années à 25°C). En optimisant un peu les techniques, il est possible de détecter, voire quanti-

fier, de nombreux analytes (acides nucléiques, protéines, lipides, xénobiotiques, génomique). Ils induisent une baisse des coûts en raison de la facilité de transport et de stockage. Quelques précautions sont néanmoins nécessaires pour garantir la qualité des analyses et des résultats générés (remplissage correct des cercles pré-imprimés, séchage des spots de sang total à température ambiante, utilisation de sachets individuels avec dessiccant pour l'acheminement par courrier).

Les inconvénients des DBS

Les inconvénients sont liés à la nature même de l'échantillon biologique. Des perturbations analytiques liées à l'hémoglobine et à la libération du contenu intracellulaire des cellules sanguines sont possibles. Il est nécessaire, en particulier pour les méthodes sérologiques, de redéfinir des seuils d'interprétation. La sensibilité analytique est plus faible par rapport aux techniques réalisées sur sérum ou plasma. Il n'y a pas pour l'instant de procédures standardisées. Une variabilité des résultats, liée à de multiples facteurs peut être observée : la nature de l'échantillon, la méthode de dosage utilisée, la qualité du papier filtre, le volume de sang déposé, le réactif de pré-extraction utilisé.

Les axes d'Amélioration des DBS

L'OMS préconise plusieurs axes d'amélioration : tout d'abord, le développement de trousseaux standardisés en particulier pour la détection de l'ARN VHC. Des études de validation du DBS pour la détection des anticorps VHC et de l'ARN VHC avec évaluation des seuils d'interprétation, des conditions de stockage et de transport (y compris chez les coinfectés VIH) sont nécessaires, les conditions de préparation du buvard (comparaison sang capillaire/sang veineux, volume de sang, type de papier filtre) doivent être également évaluées.

Le buvard en pratique clinique

L'OMS recommande l'utilisation du DBS pour la détection des anticorps VHC et la détection de l'ARN du VHC dans certaines situations cliniques, lorsqu'il n'y a pas de laboratoire de biologie médicale disposant d'une plate-forme de biologie moléculaire et chez les individus ayant un capital veineux insuffisant.

Impact des tests virologiques sur la prise en charge thérapeutique

Les tests virologiques améliorent la prise en charge des situations d'urgences avec risque viral (AES/accouchement), le dépistage des populations cibles, précaires n'ayant pas accès aux structures de soins classiques, la cascade de dépistage, et enfin le lien vers le soin. Ils ont un impact sur la diminution de la transmission dans les populations à risque. Une expérience, de l'équipe « Mobile Hépatites », a été menée à Perpignan impliquant 19 structures partenaires (*Remy et al., AFEF 2016; Abstract CO-15*). 944 TROD VHC ont été réalisés de 2013 à fin décembre 2015, 42 % en CSAPA (centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie) et CAARUD (centre d'accueil et d'accompagnement de réduction des risques auprès des usagers de drogues), 22 % en prison et 16 % en unité

mobile « Fil Vert ». Le taux moyen de TDR positifs était de 4,9 % avec un maximum de 9,1 % au « Fil Vert ». 83 % des dossiers ont été discutés en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire), 59 % étaient éligibles à un traitement et 49 % ont été traités par des antiviraux directs.

D'autres programmes réalisés en Egypte (*Shiha et al., Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;in press*), en Suisse (*Braun et al., Clin Infect Dis 2018;in press*), au Royaume Uni (*Morey et al., J Viral Hepat 2018, in press*) ont montré l'impact positif des tests virologiques et de l'utilisation du DBS (*Morey et al., J Viral Hepat 2018, in press*) sur la prise en charge de l'infection virale C.

Conclusions

De nouveaux outils virologiques sont désormais disponibles : les tests sérologiques de détection/quantification de l'AgC, les POCT immunologiques et moléculaires et le Dried Blood Spot pour collecter le sang total. Néanmoins,

des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer leur impact sur le dépistage, le diagnostic et le monitoring de l'infection virale C. ■

REMERCIEMENTS

CNR des Hépatites B, C et delta, Hôpital Henri Mondor à Créteil : Lila Poiteau, Mélanie Wlassow, Valérie Ortonne, Alexandre Soulier, Magali Bouvier-Alias, Dominique Challine

Service d'Hépatologie-Gastroentérologie, Hôpital Henri Mondor à Créteil : Murielle François, Christophe Hézode

Service d'Hépatologie-Gastroentérologie, CHC de Créteil : Isabelle Rosa

Service d'immunologie Clinique, Hôpital Henri Mondor à Créteil :

Antoine Bachelard, Stéphanie Dominguez

Laboratoire Cerba à Cergy-Pontoise : Jean Dominique Poveda

Institut National de la Transfusion Sanguine à Paris : Syria Laperche

Nouveaux traitements de l'hépatite C. En route vers l'élimination ?

par le Pr Christophe HÉZODE, Hôpital Henri Mondor à Créteil



Pr Christophe HÉZODE

L'élimination du VHB et du VHC en 2030 fait partie des objectifs de l'OMS publiés en 2016. L'OMS vise une réduction de 90 % des nouvelles infections, la prise en charge de 80 % des personnes éligibles au traitement, et une diminution d'au moins 65 % de la mortalité liée à l'infection par le VHB ou par le VHC. Plutôt qu'un

objectif d'élimination, il s'agit d'une définition de contrôle épidémiologique, qui reste un objectif majeur car les situations dans les différents pays du monde sont hétérogènes.

Les recommandations de l'AFEF

La France dispose d'une société savante, l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF), qui émet chaque année des recommandations. Jusqu'en 2017, pour l'hépatite C, elles concernaient uniquement les stratégies thérapeutiques. Depuis mars 2018, les recommandations AFEF portent sur l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France et suivent donc les recommandations de l'OMS, avec un objectif avancé à 2025.

La situation française

Il existe peu d'études épidémiologiques. Une étude faite sur les données de 2011 montre qu'environ 200 000 personnes étaient infectées par le virus, dont un nombre très important chez les usagers de drogues (principalement intra veineux), les patients transfusés avant 1992 et les migrants. Fondé sur ces résultats, il était très légitime d'envisager un dépistage ciblé sur facteurs de risques, ce qui a été fait depuis plusieurs années dans les différents plans nationaux français. Aujourd'hui,

on estime avoir dépisté 82 000 personnes et qu'environ 75 000 personnes restent à dépister pour le VHC. La question est : comment faire ? En poursuivant un dépistage ciblé sur facteurs de risques, soit 4 % par an, il restera 18 000 personnes à dépister en 2030 (objectif OMS), plus de 30 000 en 2025 (objectif France). Un passage à 10 % par an permettrait d'atteindre l'objectif, avec 2 500 personnes restant infectées en 2025. La recommandation émise par l'AFEF pour passer de 4 % à 10 % est de mettre en œuvre le dépistage universel.

Le dépistage universel

A l'occasion d'un comité interministériel qui a eu lieu au mois de mars 2018, le gouvernement français a communiqué en proposant de « Renforcer le dépistage de proximité par test rapide d'orientation diagnostique (TROD) dans une approche combinée du VIH, VHC, VHB » et de « Renforcer la prévention par des actions innovantes « d'aller-vers » pour toucher les publics prioritaires et éloignés du système de santé ». En mai 2018, lors de la Journée des Hépatites Virales, il a été précisé qu'il fallait en France que chaque adulte âgé de plus de 18 ans, puisse être testé au moins une fois dans sa vie. Par ailleurs, une étude parue en 2018 (*Deuffic-Burban S, et al. J Hepatol 2018 In press*) montre que le dépistage universel en France serait parfaitement coût efficace. Des campagnes de dépistage grand public ont été initiées par l'AFEF.

Le traitement universel

Un baromètre de l'élimination du VHC a été mis en place. Au 1^{er} janvier 2018, l'estimation était de 115 000 patients à traiter en France. Durant de nombreuses années, l'accès aux traitements était restrictif à cause de leur coût. Le score de fibrose déterminait la possibilité d'être traité. Depuis plus d'un an, tout patient avec une hépatite C en France peut être traité. Un premier verrou a

sauté permettant de traiter l'ensemble des patients. Le problème est aujourd'hui la prise en charge de proximité. L'une des mesures proposées par l'AFEF est la prescription universelle. Le traitement de l'hépatite C doit pouvoir être prescrit par l'ensemble des médecins. Cela signifie notamment que les addictologues dans les CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), les médecins travaillant dans les prisons, ou en contact avec les migrants, puissent prescrire pour simplifier la prise en charge. Les agents antiviraux directs sont aujourd'hui disponibles dans toutes les pharmacies. Enfin, le suivi du traitement devrait pouvoir être réalisé par du personnel soignant non médical, ce qui constituerait un progrès majeur en France.

Quels sont les patients du futur ?

Les nouveaux patients sont bien sûr ceux qui n'ont jamais été traités. Le nombre de patients déjà diagnostiqués qui ont reçu un traitement va très vite diminuer et dans les prochaines années, nous aurons majoritairement de nouveaux patients. Ils auront souvent une maladie assez peu sévère. Nous aurons peu de fibroses. Seuls 10 à 15 % d'entre eux auront une cirrhose. In fine, ils seront faciles à traiter, sans forcément devoir faire l'objet d'un suivi hépatologique après leur guérison.

Un parcours simplifié : pour quels patients ?

L'AFEF a imaginé un parcours simplifié, réservé à l'ensemble des médecins. Ce parcours concernerait les nouveaux patients, exempts de co-infection par le VIH ou le VHB, d'insuffisance rénale (DGF_e < 30ml/min/1,73m²), de comorbidité hépatique mal contrôlée (consommation d'alcool à risque, obésité, diabète) ou de maladie hépatique sévère (Fibroscan® < 10 kPa). Ces patients pourraient être pris en charge par des médecins non spécialistes. La détermination du génotype serait optionnelle. Les stratégies thérapeutiques utilisées seraient pangénotypiques, au nombre de deux. La première s'appelle Eplclusa®, une association Sofosbuvir/Velpatasvir combinée en 1 comprimé par jour. La seconde est Maviret®, une association Glecaprevir/Pibrentasvir combinée en 3 comprimés, une prise par jour. Une étude concernant Eplclusa® (Hézode C, et al. *J Hepatol* 2018;68:895-903), poolée avec l'ensemble des études de phase 3, incluant presque 1 700 malades traités pendant 12 semaines, ayant une maladie hépatique parfaitement compensée, a montré 98,9 % de guérisons, sans aucune influence du génotype, du statut du patient ou de la fibrose. Il s'agit donc d'un traitement universel, pour l'ensemble des patients ayant

une maladie compensée. Dans ces essais cliniques, 80 patients ont des sous-types atypiques. Un seul échec a été constaté. Une étude concernant Maviret® (Bernstein D, et al. *ACG 2017 oral presentation*) a permis de comparer 8 semaines et 12 semaines de traitement. Chez les patients dits simples, n'ayant pas de cirrhose, l'étude des résultats à 8 semaines de traitement montre 99 % de guérisons. L'AFEF recommande donc 12 semaines de traitement pour Eplclusa® et 8 semaines pour Maviret®, pour tous les patients non cirrhotiques, naïfs, de tous génotypes. Quelques interactions médicamenteuses existent et sont à vérifier, ce qui peut guider le choix de stratégie.

Un parcours spécialisé

Le parcours spécialisé est réservé aux infectiologues et aux hépato-gastro-entérologues. Il concerne essentiellement les patients qui ont une maladie sévère du foie, c'est à dire une fibrose F3 ou F4, un score de Fibroscan® < 10 kPa, ou des patients qui ont des comorbidités hépatiques (consommation alcoolique excessive, diabète, graisse dans le foie). Après guérison, ils nécessitent un suivi spécialisé. L'AFEF recommande donc 12 semaines de traitement pour Eplclusa® et 12 semaines pour Maviret® pour tous les patients cirrhotiques, naïfs, de tous génotypes. D'autres stratégies existent mais elles ne sont pas recommandées par l'AFEF, dans un but de simplification et d'élimination de la maladie. Quelques cas particuliers subsistent toutefois. Pour les patients qui ont une cirrhose décompensée, il faut ajouter de la Ribavirine à la stratégie Sofosbuvir/Velpatasvir (Eplclusa®). Pour les patients qui ont une insuffisance rénale, il ne faut pas utiliser le Sofosbuvir, qui est éliminé par le rein. Il faut donc utiliser la stratégie Maviret®. Quelques patients sont en échec avec ces nouveaux traitements. Une étude a été conduite (Bourlière M, et al. *N Engl J Med* 2017;376:2134-46) concernant une trithérapie de 12 semaines, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, appelée Vosevi®, chez des patients en échec avec un inhibiteur de NSSA de 1^{ère} génération. Elle fait état de la guérison de 97 % des patients inclus. Pour les patients en échec avec les thérapies de 2^e génération, quelques résultats positifs commencent à apparaître avec une trithérapie Sofosbuvir/Glecaprevir/Pibrentasvir.

Conclusion

Grâce aux nouveaux médicaments et aux efforts faits sur le dépistage et l'accès aux soins, il sera possible d'arriver en 2025 à l'élimination du VHC. ■



Pr François SIMON

Nouvelles stratégies de prises en charge. Les perspectives du diagnostic et du suivi des infections par VIH par le Pr François SIMON, PU-PH, Virologie, CHU Saint Louis, Paris

Les premiers tests du VIH sont apparus en 1985. Où en sommes-nous un peu plus de 30 ans plus tard ? Nous

disposons maintenant d'outils exceptionnels. La sensibilité de ces tests a atteint des sommets, même si leur qualité reste variable en fonction de leur marché.

Les CHALLENGES du dépistage VIH aujourd'hui

Il faut détecter et confirmer toutes les infections à VIH, que ce soit par ELISA, biologie moléculaire ou par TROD, pour initier un traitement précoce et sauvegarder le capital immunitaire du sujet. Le diagnostic doit être performant quelle que soit la diversité génétique du VIH, dès la phase précoce de l'infection, au cours de la phase chronique, y compris au stade final SIDA chez les patients profondément immunodéprimés, chez l'adulte et les enfants ayant initié un traitement antirétroviral précoce, et ce partout dans le monde, y compris dans les régions isolées d'Afrique.

Le dépistage est fait traditionnellement via prescriptions ou sur demande directe du patient sans remboursement. Depuis quelques années, la délocalisation vers les professionnels de santé et des acteurs communautaires est possible, grâce aux TRODS, et des autotests de qualité sont disponibles.

La diversité des VIH

La diversité est due à des recombinaisons et des transmissions inter-espèces entre primates. Pour HIV-1, les groupes M et N ont été trouvés chez le chimpanzé et les groupes O et P chez le gorille. Dans le groupe majeur M, la diversification est en train d'apparaître. L'hégémonie du sous-type B est terminée en Europe. La complexité vient des recombinaisons, avec plus de 100 CRF. Par exemple, le CRF 27 du Congo est le résultat de la somme de plus de 6 VIH différents. Dans ces formes très complexes d'Afrique centrale, notamment Cameroun et Congo, de nombreux éléments du virus restent inconnus. Ce phénomène est à suivre et il est important de le surveiller, car cette recombinaison est la loi des rétrovirus. Des recombinaisons entre les groupes M et O ont déjà été détectés. Ces recombinaisons vont certainement gagner en importance. Dans nos pays où ils sont contrôlés, les tests sont de bonne qualité mais il faudra être extrêmement vigilants pour les formes recombinantes du VIH.

TASP (Treatment As Prevention) : L'étude Partner 2

783 couples éligibles ont été inclus dans l'étude : homosexuels sérodifférents, sans préservatif, ni TPE (Traitement Post exposition), ni PrEP pour le partenaire séronégatif, avec une charge virale inférieure à 200 copies pendant 12 mois. Sur 75 000 actes sexuels sans préservatifs, aucun cas de transmission n'a été constaté au lieu des 472 séroconversions statistiquement attendues. (*Alison Rodger - Lancet 2019; 393: 2428-3IAS 2018*)

La PrEP (Prophylaxie Pré-Exposition) en France

En France, l'épidémie est concentrée avec 5000 à 6000 patients nouvellement diagnostiqués par an. Ils sont eux-mêmes responsables de 64 % de nouvelles infections. Il faut renforcer la fréquence du dépistage, à réaliser tous les 3 mois pour les patients homosexuels à risque et tous les ans chez les utilisateurs de drogues intraveineuses et les personnes des zones de forte prévalence (Guyane,

Caraïbes). La PrEP en continu est utilisée essentiellement aux USA. Pour les rapports vaginaux, l'efficacité optimale est obtenue après 21 jours de prise quotidienne et pour les rapports anaux, l'activité protectrice optimale est obtenue après 7 jours de prise quotidienne. La PrEP à la demande (hommes gays et trans sans rapports vaginaux) est constituée d'une prise de 2 comprimés entre 24h et 2h avant le premier rapport, suivie d'une prise 24h après, et une prise toutes les 24h si l'activité sexuelle se poursuit. Le Truvada est générique, disponible depuis juillet 2018 dans toute l'Union Européenne, pris en charge par l'Assurance Maladie. La résistance n'a pas tellement lieu d'être dans la PrEP, surtout avec des molécules comme le Tenofovir.

Le Traitement post exposition (TPE)

C'est le traitement d'urgence à mettre en place dans les 4 heures, au plus tard dans les 48 heures. Les services d'urgence 24/24 ont la responsabilité de prescrire trois médicaments antirétroviraux, soit d'emblée pour 28 jours (indication clairement établie et patient vu d'emblée dans un centre référent), soit pour une durée initiale de 48 à 96 heures si le patient est revu par un médecin référent pour le VIH. Un dépistage est fait à M1 et M4.

Période d'éclipse et infection primaire

La période d'éclipse correspond aux 4 à 11 jours qui suivent la contamination, durant laquelle il y a contamination possible. Les tests sérologiques et la recherche d'ARN sont négatifs. Lors de transfusions et de greffes, il a bien été démontré que les patients étaient contaminants en fin de période d'éclipse. Durant ce « silence », le virus va cheminer vers les ganglions, avant de passer dans la circulation lymphatique, puis la circulation générale, et se répliquer de façon logarithmique. L'ARN doit être supérieur à 50 000 copies par mL avant que l'antigène P24 soit détectable. La primo infection est importante, car c'est là que les cartes du jeu à venir entre le virus et l'organisme vont être distribuées. Il y a alors une surreprésentation de l'infectiosité, qui est de 3 à 10 fois plus importante que durant la phase chronique. C'est lors de cette primo infection qu'ont lieu le plus grand nombre de transmissions des virus. La relation charge virale et transmissions est exprimée par un Hazard ratio de 5,6 (3,3-9,1) lors de la primo infection par rapport à la phase chronique.

Les tests de dépistage face à la diversité du VIH

Les tests sont maintenant parfaits. Pour les HIV-1 groupes M et P, les réactivités sont extrêmement élevées. Pour les HIV-2. Les réactivités sont un peu moins élevées mais restent satisfaisantes. Pour les HIV-1 groupe O, il faut rester très prudent pour les années à venir sur la surveillance des variants.

La charge virale 2020

80 % à 90 % des patients suivis sont indétectables. La charge virale reste au cœur de la surveillance des émergences de résistance. Le contrôle de la virémie-charge virale reste tri

mestrielle la première année puis semestrielle. De nouvelles approches thérapeutiques montent en puissance avec les inhibiteurs de l'intégrase (Dolutégravir) mis en première ligne par l'OMS. Compte tenu de leur biodisponibilité, de leurs tolérances, de leurs barrières à la résistance, ils sont généralement associés au Ténofovir.

Les performances des TROD VIH

Deux panels ont été réalisés pour l'évaluation des performances des TROD. La première étude a été dirigée par le Pr Jean-Christophe PLANTIER du CHU de ROUEN et la seconde par le Pr Constance DELAUGERRE à l'Hôpital Saint Louis (AP-HP). Le premier panel a été constitué de 9 tests dont 2 ont été commandés sur internet. 500 échantillons avec du sang total reconstitué ont été testés. La spécificité des 200 négatifs était excellente (100 %). Pour les groupes majeurs, aucun problème n'a été mis en évidence. Pour les HIV-1 groupe O, la sensibilité générale est insuffisante (majoritairement entre 60 % et 80 %) et les tests internet ne sont pas performants (60 % et 20 %). La seconde étude concernait le test VIKIA® HIV 1/2 (bioMérieux), l'autotest VIH® (AAZ), le test Determine™ HIV 1/2 Ag/Ab Combo (Alere) versus l'Architect Ag/Ab VIH Combo (Abbott). Les échan-

tillons venaient d'une population homosexuelle à très haut risque (IPERGAY) et un dépistage HIV a été réalisé à l'inclusion et un test chaque deux mois suivants. Les résultats de ce panel ont montré de très bons résultats pour le test rapide de 4^e génération Determine™ HIV 1/2 Ag/Ab Combo (Alere).

Les priorités du dépistage VIH en France

Il convient de promouvoir la prophylaxie et le dépistage, concentrer les efforts sur les situations et les populations les plus exposées et impliquer les communautés

Conclusion

Le manque de sensibilité des tests anticorps en primo infection se confirme. La place de la diversité génétique des souches est grandissante. Les test « internet » sont d'une qualité très variable. Il faut favoriser l'usage des TROD de 4^e génération marqués CE. La question de l'usage de tests moléculaires associés pour le dépistage dans les populations à risque doit être posée. La France a choisi d'encadrer les autotests pour que sa population dispose de solutions de qualité satisfaisante. Cela devrait aussi être le cas dans les pays où l'incidence est élevée comme sur le continent africain. ■

Les points critiques de la validation de méthode en sérologie virale par le Dr Marcel MIÉDOUGÉ, LBM Virologie du CHU de Toulouse, Expert CTCB sérologie virale



Dr Marcel MIÉDOUGÉ

La validation de méthode quantitative en sérologie virale

Le COFRAC a mis à disposition des documents : un guide pour la validation de méthode (SH GTA 04), un guide pour la détermination des incertitudes (SH GTA 14) et un formulaire (SH FORM 43) qui est un modèle générique pour faire un dossier de validation de méthode. Ils sont conseillés mais ne sont pas opposables. Il est tout à fait souhaitable de s'en servir de base. Les items à valider sont la répétabilité et la fidélité intermédiaire avec proposition de faire des essais sur site. Pour la justesse et l'exactitude, il est demandé de faire des essais, si possible. Pour la sensibilité et la spécificité analytique, il est important de les évaluer, que ce soit en bibliographie ou en essais. L'incertitude doit être évaluée. L'étendue de mesure (limite de détection, quantification), il faut faire des essais si c'est pertinent. Pour la comparaison de méthode, la réalisation d'essais ne pose pas trop de problème, de même que la contamination. Le problème général provient de la capacité de confronter les résultats des essais avec des exigences, des références, qui doivent

être définies *a priori*. Malheureusement, il n'existe pas de référentiel (de type RICOS, VALTEC, ...) pour la sérologie virale. En ce qui concerne notre laboratoire, nous avons pris en compte les STC (Spécifications techniques communes) du marquage CE, les notices et bibliographies, l'état de l'art, les données cliniques, les résultats des EEQ et l'expérience interne qui est tout aussi importante.

Le marquage CE

De manière générale, il s'agit d'une simple déclaration pour la grande majorité des réactifs. Par contre, pour certains réactifs qui sont dans l'annexe II, liste A de la directive européenne 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les exigences sont drastiques. Cela concerne notamment les tests HIV, HTLV, hépatite B, C, D. Le fournisseur doit constituer un dossier qui devra être validé par un organisme notificateur européen indépendant. Celui-ci va comparer les résultats avec des spécifications techniques communes publiées, qui sont des exigences analytiques en termes de nombre de tests à réaliser et de performances à obtenir. De plus, après marquage CE, ce même organisme doit valider la libération des lots de réactifs. Ainsi, pour les tests VIH, HTLV, VHC, Ag HBs, Ac HBc, la spécificité doit être de 99,5 % et 98 % pour Ac HBs, IgM HBc. La sensibilité doit être de

100 % en VIH, HTLV et VHC. Pour quelques paramètres, les STC imposent des seuils de détection : 2 UI/ml pour l'Ag p24 du VIH, 0,130 UI/ml pour l'Ag HBs et 10 mUI/ml pour les AC anti-HBs.

Les données fournisseur

Elles constituent un élément important de la phase de vérification. Cela reste insuffisant car elles dépendent de fait du fournisseur et ne sont pas forcément très bonnes. Imaginons un test d'une spécificité de 65 % marqué CE, il devrait être écarté. Pour la plupart des tests, ces données ne sont pas contrôlées par un organisme indépendant. Les CV obtenus sur les notices sont également variables selon les tests. Souvent, il n'y a pas de variation inter-lot qui ait été prise en compte.

Les résultats des EEQ

Nous les avons pris comme base au départ pour avoir une idée des exigences potentielles en CV. Le CTCB (Contrôle Toulousain pour le Contrôle de Qualité en Biologie clinique) propose une analyse statistique robuste du fait de son accréditation, avec moyenne, CV et z-score si les groupes de pairs sont suffisants. Par exemple pour un test de rubéole IgG, sur des effectifs conséquents, les CV s'échelonnent entre 3,4 et 14,5. Les troupes n'ont pas du tout les mêmes performances. Cela donne une idée de base des CV théoriques que l'on pourrait obtenir.

Répétabilité et fidélité intermédiaire

En 2007, au vu des résultats de CQ que nous avons, nous sommes partis sur l'exigence de 20 % en répétabilité et fidélité intermédiaire. Nous nous sommes aperçus que la plupart de nos tests, sur des contrôles passés durant un an, étaient aux alentours de 15 %. Nous avons décidé que lorsque nous mettons en place une nouvelle méthode, nous souhaitons avoir une CV de fidélité intermédiaire inférieure à 15 %.

Spécificité et Sensibilité

Nous avons pris comme cible idéale le minimum des STC, à savoir une spécificité de 99 % et une sensibilité de 98 %. Pour les tests marqués CE, l'exigence est celle des STC.

Limite de détection

Les performances des troupes sont assez hétérogènes. L'évaluation est difficile en l'absence de standard international. Pourtant cela a un impact direct sur la fenêtre sérologique et sur le statut immunitaire pour les marqueurs d'immunité. Pour les marqueurs en unités internationales, nous avons pris l'habitude de commander les standards internationaux, disponibles au NIBSC, ce qui nous permet d'avoir une approche de la limite de détection. Pour les marqueurs non standardisés, cela devient plus difficile. On peut faire de la bibliographie. On peut aussi utiliser les EEQ via les organismes qui organisent des comparaisons inter-laboratoires et qui proposent des sérums de titres faibles, proches du seuil.

L'incertitude de mesure en sérologie virale

Le COFRAC considère que nos tests sont pour la plupart basés sur un signal continu qui ensuite est converti en positif/négatif. Assimilé à du quantitatif, l'incertitude présente donc un intérêt. Sur les valeurs élevées, les causes d'incertitude peuvent être principalement l'incertitude analytique et le défaut de standardisation. L'impact clinique est très faible sur ces valeurs parce que cela ne modifie pas l'interprétation ponctuelle. En sérologie, le suivi des marqueurs n'a pas d'intérêt et est même dangereux. Sur ces valeurs, l'incertitude n'est pas fondamentale. Par contre, c'est au niveau du seuil qu'il existe un intérêt à prendre en compte l'incertitude. En pratique, nous avons décidé de calculer l'incertitude au niveau du seuil et de modifier les zones douteuses. Cependant la spécificité et la limite de détection sont tout aussi importantes sur ces valeurs faibles car de mauvaises performances conduiront à plus de faux-positifs ou de faux-négatifs.

Calcul d'incertitude : approche CQI-EEQ

L'incertitude sur le résultat d'analyse est obtenue en prenant la racine carrée de la somme quadratique des composantes de l'incertitude issues du CQI et de l'EEQ. L'incertitude est donc liée à la reproductibilité et au biais de la technique. Pour la calculer, on va utiliser le CV d'un contrôle de qualité proche du seuil et la moyenne des biais obtenus sur des EEQ réguliers proches du seuil. Il faut multiplier par 2 pour avoir l'incertitude élargie et être à 95 % de sécurité. En pratique il est illusoire d'avoir plusieurs EEQ au seuil. Nous avons simplifié comme suit. Pour des techniques en unités internationales, comme par exemple l'anticorps anti-HBs avec un seuil à 10 mUI/mL, nous avons pris le CV de notre contrôle indépendant proche du seuil, et, au lieu d'utiliser l'EEQ, nous avons déterminé le biais en testant l'étalon international dilué à 10 mUI/mL. Pour les techniques non standardisées, nous avons décidé de ne pas utiliser le biais issu des EEQ et notre incertitude est donc assimilée à la reproductibilité de notre contrôle indépendant. Bien sûr, l'incertitude est un peu sous-estimée mais dans tous les cas, cela reste plus précis que les zones douteuses fournisseurs, en général moins étendues, voire non fournies.

Perspectives

Il est intéressant de valider l'utilisation de l'incertitude pour optimiser les valeurs seuils. (Ly, et al. *Feuilles de biologie Septembre 2016;p51 à 55*). Il ne faut pas négliger spécificité et limite de détection qui sont au moins aussi importantes. Il y a nécessité de préciser les exigences en termes de performance analytique. Cela faciliterait aussi la notation et la gestion des EEQ par les OCIL. La réforme récente du marquage CE ne sera sûrement pas suffisante. Il faudrait que les STC du marquage CE soient complétées pour tous les marqueurs sérologiques par les valeurs exigibles pour et la spécificité, la sensibilité, la limite de détection et l'incertitudes analytiques. ■

Des indispensables aux superflus, quels marqueurs virologiques de l'hépatite B aujourd'hui et demain ?

par le Pr Vincent THIBAUT, Laboratoire de Virologie du CHU de Rennes



Pr Vincent THIBAUT

Prévenir plutôt que guérir

Nous savons tous que pour qu'il y ait infection virale, le virus doit interagir avec l'hépatocyte. Sur l'hépatocyte, on connaît maintenant le récepteur de l'hépatite B : le NTCP (sodium taurocholate cotransporting polypeptide). Nous savons également qu'il faut des interactions assez subtiles avec des molécules à la surface de l'hépatocyte : les héparanes sulfates, les protéoglycanes. Si on ne bloque pas cette interaction, la bataille est perdue contre le VHB qui aura pu rentrer dans la cellule. Aujourd'hui, le seul moyen efficace et rigoureux de se protéger contre l'hépatite B est d'être vacciné. En dehors de la vaccination, aucun traitement actuel permet d'éliminer l'infection par le VHB. Pour vérifier la bonne protection vaccinale, il faut faire un dosage des anticorps anti-HBs, quantifiés en UI/L. Quelques pièges existent toutefois. Tout d'abord le transfert passif d'immunoglobulines (Ig), qui peut conduire à considérer à tort un patient comme vacciné alors qu'il a reçu des Ig. Également, les doubles positifs (AgHBs/Ac anti-HBs) : 5 % à 10 % des patients porteurs chroniques de l'hépatite B ont aussi des anticorps anti-HBs. Une sérologie basée uniquement sur l'anticorps anti-HBs conduit au risque de rendre à tort un patient vacciné, alors qu'il est porteur d'une hépatite B. Il faut donc promouvoir le dépistage qui repose sur les 3 marqueurs AgHBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc.

Après l'infection, que se passe-t-il ? Au sein du noyau de l'hépatocyte, la molécule cccDNA (covalently closed circular DNA) va devenir la source de tous nos soucis. Une partie du génome du VHB peut également être intégrée au sein du génome humain. L'infection par le VHB, quelle que soit son issue, est caractérisée par le développement d'anti-HBc. Dans cette situation aussi, quelques pièges existent : les faux positifs et le transfert passif d'Ig. Certaines immunoglobulines, lorsqu'elles proviennent de pays étrangers, contiennent des anticorps anti-HBc. Les donneurs en cause sont récusés en France, mais ce n'est pas toujours le cas dans d'autres pays d'où proviennent ces Ig. La présence d'anti-HBc sans marqueur sérologique direct (AgHBs) signe parfois l'infection B occulte (OBI). Elle se caractérise par la présence d'ADN du virus de l'hépatite B dans les hépatocytes sans marqueur sérologique direct dans la circulation. Dans cette situation, le risque de réactivation en cas d'immunosuppression est extrêmement important.

Intégration, réplication, transcription

Après l'infection, que se passe-t-il ? Au sein du noyau de l'hépatocyte, la molécule cccDNA (covalently closed circular DNA) va devenir la source de tous nos soucis. Une partie du génome du VHB peut également être intégrée au sein du génome humain. L'infection par le VHB, quelle que soit son issue, est caractérisée par le développement d'anti-HBc. Dans cette situation aussi, quelques pièges existent : les faux positifs et le transfert passif d'Ig. Certaines immunoglobulines, lorsqu'elles proviennent de pays étrangers, contiennent des anticorps anti-HBc. Les donneurs en cause sont récusés en France, mais ce n'est pas toujours le cas dans d'autres pays d'où proviennent ces Ig. La présence d'anti-HBc sans marqueur sérologique direct (AgHBs) signe parfois l'infection B occulte (OBI). Elle se caractérise par la présence d'ADN du virus de l'hépatite B dans les hépatocytes sans marqueur sérologique direct dans la circulation. Dans cette situation, le risque de réactivation en cas d'immunosuppression est extrêmement important.

La réactivation : une affaire à suivre

Chez un patient ayant un profil sérologique de contact ancien avec le VHB (AgHBs- / anti-HBs +/- anti-HBc+), les anticorps vont diminuer durant la phase d'immunosuppression. Le virus

peut alors répliquer avec une augmentation de l'ADN et, plus tardivement, de l'antigène HBs. Une phase de réveil immunitaire va suivre à la levée de l'immunosuppression, qui pourra ensuite révéler une réactivation hépatologique avec une cytolysse massive. Une recherche d'ADN durant la phase d'immunosuppression permettra un délai de réaction beaucoup plus rapide qu'avec une recherche d'Ag HBs pour instaurer un traitement précoce avant la phase de cytolysse.

cccDNA et ADN intégré : sources stables

De plus en plus d'études montrent qu'à partir de l'ADN intégré, qui est une fraction du génome de l'hépatite B, on peut avoir production de nombreuses protéines, en particulier l'AgHBs. Cela va donc moduler l'intérêt que l'on peut porter au dosage de l'AgHBs pour le suivi des patients infectés. Pour le dépistage, l'AgHBs étant produit en quantité très importante du fait que le VHB synthétise beaucoup plus d'enveloppes vides que de virus complets, cela en fait un marqueur de choix.

L'apport des techniques d'amplification génomique

La technologie d'amplification du génome viral va permettre de détecter l'ADN du virus de l'hépatite B beaucoup plus précocement dans les phases précoces de l'infection. Dans certains cas, cela identifiera une infection B occulte, qui se manifeste par des petits rebonds de réplication virale avec un risque possible de contamination. (Candotti D & Laperche S (2018) Front. Med. 5:29. 10.3389/fmed.2018.00029)

La phase aiguë de l'hépatite B

Dans le cadre du dépistage, il faut être vigilant durant la phase aiguë de l'hépatite B, en particulier dans un contexte de cytolysse. Il faut rechercher l'AgHBs, et également l'IgM anti-HBc. En cas de phase massive de cytolysse, et éventuellement tardive de l'évolution de l'infection aiguë, la réponse immune est telle que l'AgHBs peut avoir déjà disparu ou est déjà immuno-complexé avec des anticorps anti-HBs. De ce fait, l'AgHBs n'est parfois pas détectable. La seule solution est alors de rechercher la réponse immune, objectivée par l'IgM anti-HBc et apprécier la réplication virale. Devant toute détection d'AgHBs, il ne faut pas oublier de rechercher également les anticorps anti-VHD car une coinfection VHB-VHD est possible. Pour rester dans les standards, il faudra réitérer cette recherche d'AgHBs, 6 mois plus tard pour éliminer une évolution chronique de l'infection. Ensuite, la présence d'anticorps anti-HBs signera l'amélioration de l'état du patient en voie de « guérison ».

De multiples questions

L'ARN pré-génomique va intégrer la capsid. Il y aura production de particules enveloppées contenant la capsid. L'hypothèse de la production de formes pas totalement matures et contenant de l'ADN double brin pourrait expliquer le phéno-

mène d'intégration d'une partie du génome VHB dans le génome humain. Les différentes particules virales peuvent être retrouvées dans la circulation. Des capsides non enveloppées vont probablement circuler aussi chez un patient infecté. Toutes ces découvertes de formes circulantes induisent de nombreuses questions concernant leur rôle, leur évolution, la nécessité de les doser, l'existence d'une différence en fonction du génotype ou de l'évolution clinique. Ces questions constituent des thématiques de recherches actuelles.

Des quantités conséquences

Sur un milliard de particules virales circulant dans le sang, 100 à 1000 fois moins contiennent de l'ARN, beaucoup contiennent de la capside et les autres sont vides. On cherche actuellement à définir la modulation de ces différentes formes et leur probable interdépendance. Un traitement va bloquer le mécanisme de production des formes complètes mais on ne sait pas précisément ce qu'il advient des autres particules. Ne seront-elles pas enrichies et ne faut-il pas les suivre ? Une étude récente (Butler et al. Hepatology 2018) montre que, sous traitement, 95 % de la population traitée devient négative pour l'ADN du virus mais que paradoxalement l'ARN tend à augmenter puis diminue ensuite. Ainsi, une des questions d'actualité est de savoir si le monitoring de l'ARN viral pourrait être introduit dans de nouvelles règles d'arrêt de traitement.

Objectifs atteints et à atteindre : quels marqueurs ?

Aujourd'hui, avec les analogues antiviraux, on est seulement capable de réduire la production de virus mais pas d'éliminer les formes génomiques intra-hépatiques. Les travaux en cours doivent permettre de développer des thérapeutiques visant la capside, la réplication virale, la production d'Ag HBs et la réponse immune. Il existe beaucoup de pistes. Un des objectifs serait de rendre le cccDNA inactif pour empêcher la production de virus. Nous attendons tous le boost immunitaire pour permettre un contrôle total du cccDNA, qui devrait idéalement être éliminé et l'apparition d'anticorps anti-HBs. Nous espérons que les essais de phase 1 et 2 qui sont en cours permettent d'atteindre cet objectif.

Marqueurs et histoire naturelle : une nouvelle terminologie

Les marqueurs sérologiques permettent de classer les patients, ce qui est très important pour les cliniciens. La classification a récemment évolué. Dans des cohortes d'enfants, contrairement à ce que l'on pensait, on s'est aperçu qu'une réponse immune existait. Il était donc impropre de parler d'immunotolérance. On dissocie donc maintenant, très catégoriquement, 2 phases : l'infection chronique et l'hépatite chronique, cette dernière justifiant l'intervention thérapeutique. On utilisera la charge virale, l'AgHBe et les transaminases pour classer le patient dans la bonne catégorie. Selon les recommandations de la société savante européenne (EASL), avec une valeur d'Ag HBs inférieure à 1 000 UI/mL, une charge virale inférieure à 2 000 UI/mL et des transaminases normales, le patient sera classé comme porteur inactif avec une valeur prédictive satisfaisante.

Guéri ou non guéri ? A la recherche du marqueur clé

Il n'existe pas de technique fiable et facilement réalisable pour détecter le cccDNA intra-hépatocytaire et les équipes en charge des travaux depuis 15 ans n'ont pas trouvé de consensus quant à son dosage. On cherche donc d'autres marqueurs qui reflèteraient la quantité de cccDNA actif sur le plan transcriptionnel, en particulier l'HBcrAg et l'ARN du VHB.

Place de la quantification de l'AgHBs

Le dosage de l'AgHBs est un mélange subtil et complexe. Il s'agit d'associations de trois protéines dans des proportions différentes en fonction de la particule circulante considérée. Son dosage est facilement réalisable par des techniques qui sont toutes normalisées par rapport à un standard international. Elles sont très bien corrélées entre elles. La quantification est intéressante car si la valeur est faible, associée à une faible charge virale, le pronostic clinique est meilleur. Dans la phase hautement répliquative, l'AgHBs est souvent très élevé, comme l'AgHBe et la charge virale, et ne présente pas grand intérêt. Dans la phase hautement répliquative inflammatoire (AgHBe +), il y a aussi une bonne corrélation entre l'AgHBs et l'ADN. Si l'AgHBs n'est pas corrélé avec la charge virale, c'est qu'une part significative de l'Ag HBs produit provient de l'ADN intégré (phase AgHBe-). Ce qui est dosé ne reflète donc pas l'activité répliquative du virus, mais sans doute simplement qu'il existe beaucoup d'ADN intégré. Dans un contexte d'AgHBe négatif, si l'AgHBs diminue vers des valeurs très faibles, avec une charge virale faible, il y a un risque moindre d'évolution vers le cancer du foie ou la fibrose, ce qui est associé à une moindre mortalité. Sous traitement par analogue, il n'y a pas beaucoup d'intérêt à quantifier l'AgHBs car s'il y a diminution dans le temps, la pente est le plus souvent très faible.

Les marqueurs en cours d'exploration

L'HBcrAg nécessite encore des études complémentaires. Il faut tenir compte des limites de détection et de quantification. Le seuil de quantification est de 1 000 UI/mL.

Conclusion

Nos connaissances sur les formes virales évoluent beaucoup. Il faut maintenir les fondamentaux : promotion de la vaccination, dépistage des femmes enceintes et des populations à risque, diagnostic des formes aiguës et chroniques, être en alerte sur le risque de réactivation et la coinfection Delta. Dans les prochaines années, on verra apparaître une standardisation et une automatisation de la quantification de l'ARN. Nous sommes en recherche de marqueurs de « guérison ». L'appréciation de l'AgHBs circulant est perturbée par le génome intégré. Les nouveaux tests AgHBs qui vont être commercialisés auront une sensibilité augmentée, ce qui conduira à une redéfinition des « guérisons » et des profils sérologiques. Pour l'HBcrAg, des interrogations persistent. Il ne faut pas oublier les « pièges » classiques : Ag/Ac, transferts passifs, Ag vaccinaux et faux positifs. ■

Séroprévalence de l'infection à cytomégalovirus en métropole et dans les départements et régions d'outre-mer (DROM)

par le Dr Sébastien HANTZ, laboratoire de Virologie, CHU de Limoges



Dr Sébastien HANTZ

Le cytomégalovirus (CMV)

Le CMV est spécifique d'espèce. Il est transmissible par contact étroit entre individus (salive, sang, urines, voie sexuelle). La primo-infection chez l'immunocompétent est asymptomatique dans 90 % des cas. L'excrétion est très longue, de plusieurs semaines à plusieurs mois. Son état de latence est à l'origine de

réactivation pouvant conduire à des excréctions symptomatiques ou non. C'est un pathogène opportuniste majeur en cas d'immunodépression, essentiellement chez les patients transplantés. Peu d'antiviraux sont à disposition, avec des molécules qui présentent toutes une toxicité, soit hématologique, soit rénale.

Infection congénitale à CMV

Le CMV est la première cause d'infection congénitale virale et la première cause non héréditaire de surdité et de retard mental. Le risque de transmission augmente au cours de la grossesse. On constate également de plus en plus d'infections symptomatiques à la naissance survenant chez des patientes immunisées préalablement à la grossesse. Si la transmission est décrite comme beaucoup moins fréquente, elle est toutefois très importante au niveau mondial. De nombreuses observations démontrent que le risque d'infection symptomatique à la naissance et les séquelles, en particulier la perte d'audition, sont similaires en cas d'infection primaire ou non primaire par le CMV.

Diagnostic de l'infection à CMV

Le diagnostic est réalisé par sérologie : IgG, IgM, et avidité IgG pour dater l'infection. Une séroconversion confirme une primo-infection. Selon une étude récente (Picone et al, *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017), les tests disponibles ne sont pas adaptés pour le diagnostic d'une réactivation ou d'une réinfection. A ce jour, il n'y a toujours pas de dépistage du CMV recommandé chez les femmes enceintes en France. Un groupe de travail HAS est en train de finaliser un rapport. Parmi les autres outils diagnostics, il est possible d'utiliser la PCR CMV, sur sang total, sur sérum, sur liquide amniotique si indication d'amniocentèse, sur urine ou salive pour un dépistage sur le nouveau-né. Pour des diagnostics rétrospectifs, on peut faire une PCR sur spot de sang séché (DBS).

Séroprévalence du CMV en France

Des études anciennes d'environ 20 ans montrent entre 43 % et 51 % de séroprévalence chez les femmes enceintes ou en âge de procréer en métropole (Grangeot-Keros 1998, Gratacap 1998, Gouarin 2001). Plus ré-

cemment, en 2009, une étude monocentrique sur 4160 femmes enceintes fait état de 53 % de prévalence (Picone et al. *BJOG* 2009). En 2014, dans une étude conduite dans 3 maternités parisiennes, sur 826 femmes en âge de procréer (N'Diaye et al., *Plos one*), la séroprévalence a été évaluée à 57 %, avec des risques de séropositivité CMV liés à l'origine géographique : un sur-risque en odd ratio ajusté de 21 pour l'Afrique et de 7,5 pour les DROM. Le nombre de grossesses était également un facteur significatif d'augmentation du risque. Une étude de Santé Publique France publiée en 2017 (Antona et al., *Epidemiology and Infection* 2017) a été réalisée sur un échantillon représentatif au niveau national de 2536 personnes, âgées de 15 à 49 ans, résidant en France métropolitaine. Elle a établi une séroprévalence de 41,9 % (H : 39,3 %, F : 45,6 %), avec des facteurs de risque, comme les personnes nées hors pays occidentaux (93,7 % vs. 37,7 %), et des différences régionales très importantes (Île de France 62 %, Grand Ouest 30 %).

État des lieux au niveau international

Il n'existe pas d'étude dans un grand nombre de pays. La séroprévalence est très élevée dans les pays en voie de développement et avoisine 50 % dans les pays développés. Le taux d'infection congénitale est de 0,6 à 0,7 % des naissances dans les pays développés. Paradoxalement des taux d'IC plus élevés de 1 à 5 % ont été rapportés dans des régions à forte séroprévalence (Manicklal et al, 2013).

Étude de la séroprévalence en DROM

Dans cette période de réflexion sur les recommandations à établir en termes de dépistage du CMV, nous avons étudié les données disponibles concernant les Départements et Régions d'Outre-Mer (DROM). Notre objectif était de déterminer s'il existait des facteurs de risque de transmission variable en fonction des zones géographiques, en comparant la séroprévalence du CMV en métropole (Limoges) et dans les DROM (Réunion, Martinique et Guadeloupe). Sur la situation de la séroprévalence en métropole, nous avons repris un travail de thèse portant sur tous les dossiers du CHU Limoges pour lesquels nous avons un résultat de sérologie CMV entre 2008 et 2017, soit 35 793 dossiers. Après avoir exclu les doublons, nous avons récupéré un échantillon de 1139 patients entre 1 et 17 ans, une population ayant eu un dépistage sérologique systématique non orienté de 1264 patients (282 donneurs de moelle, 353 en attente de greffe rénale, 393 en état de mort encéphalique et 253 volontaires sains), 2304 sérums de femmes enceintes et 3337 sérums de patients de plus de 65 ans. En parallèle, pour les DROM, nous avons eu accès à deux catégories de population de l'île de La Réunion : les résultats de 371 individus

issus de la population générale Réunionnaise (*cohorte CopanFlu-RU,2009*) et de 2766 patients du CHU Saint-Denis de la Réunion entre janvier 2012 et décembre 2016. Pour les Antilles françaises, nous avons récupéré les résultats de 3779 patients du CHU de Pointe-à-Pitre entre janvier 2012 et décembre 2016 et de 4465 patients du CHU de Martinique entre janvier 2012 et décembre 2016. Concernant les trousse, une grande majorité des résultats provenaient de données Architect, comparables avec ceux moins nombreux obtenus de 3 autres trousse.

Résultats de l'étude : séroprévalence en métropole

Pour la métropole, nous avons observé une séroprévalence de l'ordre de 31 % dans la population pédiatrique, de 49 % pour la population avec dépistage sérologique systématique, de 52,6 % chez les femmes enceintes et de 67,6 % dans la population âgée. La séroprévalence globale métropolitaine s'établit à 55,3 %. Dans la population pédiatrique, nous avons un problème de représentativité de chaque catégorie d'âge du Limousin, ce qui explique quelques différences. 20 % des enfants à partir de 1 an sont séropositifs et la séroprévalence augmente progressivement durant l'enfance. Dans la population à dépistage systématique, les variations de prévalence entre sous-populations (40 % à 60 %) sont essentiellement liées à l'âge. Pour les femmes enceintes, le nombre de patientes nous a permis d'étudier l'évolution de la prévalence avec les années, sans constater de différence. Pour la population des plus de 65 ans, la croissance de la prévalence est importante d'une tranche d'âge à l'autre pour atteindre 77,9 % chez les plus de 85 ans.

Résultats de l'étude : séroprévalence à La Réunion

Sur l'échantillon de 371 individus de la population générale, nous avons trouvé une séroprévalence de 89,5 %. Cet échantillon n'est pas représentatif de la population générale réunionnaise : il manque des effectifs chez les moins de 20 ans (5,7 % vs 35 %), il présente un excès de femmes (68,5 % vs 51,5 %). Nous trouvons une différence significative entre les séroprévalences de la population générale réunionnaise et notre population « générale » limousine : 89,5 vs 55,3 % ($p < 0,0001$). Les résultats du CHU de Saint Denis de la Réunion sont très proches de ceux trouvés pour le territoire Nord-Est de l'île dans cet échantillon de population générale (81,9 % vs 82,8 %). Les patients du CHU dont l'âge est compris entre 1 et 17 ans ont une séroprévalence de 62 %. L'augmentation est très rapide pour atteindre 85-90 % à l'âge adulte et l'augmentation se poursuit jusqu'à 90-100 % après 65 ans.

Résultats de l'étude : séroprévalence en Guadeloupe

Il serait nécessaire de réaliser d'autres investigations car la séroprévalence sur les données reçues s'établit à 98,5 %. 56 patients sont séronégatifs, dont 19 entre 1 et 17 ans, ce qui donne une séroprévalence de 96,7 % chez les enfants.

Résultats de l'étude : séroprévalence en Martinique

Les chiffres sont beaucoup plus proches de La Réunion, avec une séroprévalence de l'ordre de 86 % d'après les données du CHU. La séroprévalence est en moyenne de 55,9 % dans l'enfance. Chez les adultes, la séroprévalence est de 90,4 %.

Discussion

Une étude récente sur la séroprévalence CMV chez les moins de 17 ans, réalisée en Allemagne sur un échantillon très représentatif (*Voigt S, et al. 2015*), donne un résultat de 27,4 %. Dans notre étude sur la métropole, nous ne disposons pas de facteurs sociodémographiques en dehors du sexe et de l'âge et un contexte infectieux est possible. Les résultats concernant les femmes enceintes recourent ceux de deux autres études réalisées au CHU de Clamart (*Vauloup-Fellous C, et al 2009*) et en Isère (*Gratacap-Cavallier B, et al 1998*). Pour les DROM, nous avons des différences très significatives avec la métropole. L'âge d'acquisition est vraisemblablement plus précoce partout. Pour l'île de La Réunion, il y aurait des différences de modes de vie entre les hauts et les bas du territoire. C'est une terre de brassage entre l'Asie et l'Afrique alors que les origines sont plus africaines aux Antilles françaises. Les épidémiologies sont plus proches entre la Réunion et la Martinique qu'entre la Guadeloupe et la Martinique, sans que l'on puisse l'expliquer à ce stade. La séroprévalence très élevée en Guadeloupe ne vient pas d'une différence analytique car les sérologies ont été réalisées sur Architect Abbott comme à la Réunion et en Martinique. Il faudrait envisager une étude en population. Des questions restent en suspens sur l'origine ethnique, le niveau d'hygiène pendant l'enfance, le comportement sexuel, la fréquence et la durée d'allaitement.

Conclusion

Les études sont à compléter sur d'autres territoires avec d'autres spécificités ethniques (Guyane, Mayotte). Il faudrait mettre ces résultats en corrélation avec l'incidence de l'infection congénitale à CMV dans ces populations, avec l'aide des centres de CPDPN et avec des études de dépistage systématique de l'infection à la naissance. Cela permettrait d'adapter la prévention, l'information et le diagnostic à chaque territoire. ■

REMERCIEMENTS

Dr Bénédicte Roquebert (CHU Réunion Saint-Denis)

Dr Julien Jaubert (CHU Réunion Saint-Pierre)

Dr Fatiha NAJIOULLAH (CHU Martinique)

Dr Benoit Garin (CHU Pointe à Pitre, Guadeloupe)

Dr Audrey Hermellin (CHU Limoges)

Équipe du CNR Herpesvirus

Abbott Diagnostics pour la fourniture des trousse nécessaires à l'analyse des prélèvements de la cohorte CopanFLU (Reunion) et d'une cohorte de femmes enceintes du CHU de Limoges.

Évaluation en virologie de l'automate Abbott Alinity i vs Architect i2000 par le Dr Lucile LARROUY, Praticien Hospitalier au Laboratoire de Virologie de l'Hôpital Bichat-Claude Bernard (Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine)



Dr Lucile LARROUY

Les Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine (HUPNVS) sont constitués de 5 hôpitaux : hôpital Beaujon, hôpital Bichat, hôpital Bretonneau, hôpital Louis Mourier et hôpital Adélaïde Hautval. Le Laboratoire de Virologie est sur le site Bichat-Claude Bernard et travaille aussi en partie pour

l'hôpital Robert Debré. Il réalise annuellement plus de 250 000 actes, soit plus de 35 000 000 de B+BHN. L'activité annuelle du secteur Sérologie dépasse 150 000 actes, soit plus de 17 300 000 B+BHN. Nous réalisons nos examens de sérologie en routine sur un analyseur ARCHITECT i4000SR Abbott. Tous les examens de Virologie sont accrédités ISO NF 15 189.

Caractéristiques comparées des deux analyseurs ARCHITECT i4000SR et Alinity i

L'Alinity i est plus compact, moins large de plus d'un mètre et son occupation au sol est inférieure de 1,5 m². Les capacités de chargement des échantillons sont similaires. Pour la gestion des urgences, un bouton dédié est disponible sur l'Alinity i. Les portoirs sont maintenant de 6 positions au lieu de 5 sur l'ARCHITECT i4000SR, ce qui permet de faire des calibrations avec un seul portoir pour les tests avec calibration en 6 points. Les réactifs et les flacons solutions communes peuvent être chargés en continu sur l'Alinity i, et sont équipés de détrompeurs physiques. Pour la gestion des tampons, la reconstitution, manuelle sur l'ARCHITECT i4000SR, est maintenant automatique sur l'Alinity i.

Evaluation de l'Alinity i

Nous avons évalué les performances analytiques de l'Alinity i. Pour cela, nous avons utilisé deux niveaux étudiés de contrôles internes de qualité pour chaque marqueur : un niveau « faible », commercialisé Bio-Rad, le VIROTROL® et un niveau « fort » constitué de pools de sérums « maison ». L'évaluation de la fidélité (répétabilité) de chaque analyse a été faite par 15 passages de chaque niveau en une seule fois et, quand cela a été possible, nous avons fait 30 passages de chaque niveau pour évaluer la fidélité intermédiaire (reproductibilité) de chaque analyse. Nous avons uti-

lisé 3 standards internationaux OMS distribués par le NIBSC : la trousse VIH (NIBSC, code : 90/636), la trousse AgHBs (NIBSC, code : 12/226) et la trousse Anti-HBs (NIBSC, code : 07/164).

Pour la comparaison de méthode, nous avons testé une centaine de prélèvements préalablement analysés sur l'ARCHITECT i4000SR (50 % négatifs et 50 % positifs), pour les marqueurs « principaux » (AgHBs, anti-HBs, anti-HBc, VHC et VIH) et jusqu'à une cinquantaine de prélèvements pour les autres marqueurs (HTLV, IgM VHA, AgHBe et anti-HBe). Nous avons effectué une petite étude préliminaire pour l'Ag HBs quantitatif (n < 10). Tous les sérums HTLV positifs nous ont été fournis par le laboratoire de virologie de l'hôpital Saint Louis à Paris et les AgHBs quantitatifs par laboratoire de virologie de l'hôpital Henri Mondor à Créteil.

Fidélité et fidélité intermédiaire Alinity i

Nous avons comparé nos résultats de coefficients de variation (CV) avec les CV obtenus par le fournisseur, avec des niveaux de réactivité équivalents aux index et aux titres des niveaux que nous avons utilisés. Nous avons pu constater pour la fidélité que les CV des analyses ont tous été inférieurs à 10 %. Pour la fidélité intermédiaire, tous les CV ont été inférieurs à 10 %, sauf pour 3 niveaux faibles : anti-HBc, VHC et IgM VHA (ce dernier étant le seul test pour lequel la notice fournisseur mentionne une zone grise entre 0,8 à 1,2), et pour le niveau fort de l'AgHBe. Tous les CV sont inférieurs à 15 %.

VIH Alinity i

Les spécifications techniques communes européennes (STC) définissent des exigences de sensibilité et de spécificité (Directive 98/79/CE). Les STC exigent qu'une trousse VIH puisse détecter une quantité d'Ag p24 inférieure ou égale à 2 UI/ml. Le fournisseur indique que la concentration minimale pouvant être détectée est comprise entre 0,53 et 0,74 UI/mL. Afin de le vérifier, nous avons procédé à des dilutions successives du Standard International Ag p24 OMS (NIBSC, code : 90/636). Nous avons analysé 4 concentrations de 10 à 1 UI/mL en 5 exemplaires. Toutes ces concentrations d'Ag p24 ont bien été détectées par le réactif Alinity i. Nous avons constaté une corrélation linéaire entre l'index du réactif et la concentration théorique en Ag p24. En extrapolant, on pourrait aller jusqu'à une concentration de 0,79 UI/mL, ce qui est en concordance avec les données fournisseur.

AgHBs Alinity i

Pour l'Ag HBs, les STC imposent un seuil de détection inférieur ou égal à 0,130 UI/mL. Le fournisseur indique un seuil de détection 10 fois inférieur : 0,01993-0,02087 UI/mL. Nous avons réalisé des dilutions successives du 3^{ème} Standard International Ag HBs OMS (NIBSC, code : 12/226). Trois concentrations de 0,473 à 0,079 UI/mL ont été analysées 5 fois. Toutes les concentrations ont été détectées. Nous avons constaté une corrélation linéaire entre l'index du réactif AgHBs et la concentration théorique en Ag HBs. En extrapolant, on pourrait mettre en évidence la possibilité de détecter une concentration de 0,016 UI/mL, ce qui est concordant avec les données fournisseur.

Anti-HBs Alinity i

Pour les anticorps Anti-HBs, nous avons voulu vérifier la linéarité et la justesse. Pour cela, nous avons réalisé des dilutions successives du 2^{ème} Standard International OMS (NIBSC, code : 07/164). Huit concentrations différentes ont été analysées 5 fois (1600, 800, 400, 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25 mUI/mL), sur Alinity i ainsi que sur ARCHITECT i4000SR. Nous avons bien constaté une concordance entre le titre théorique en Ac Anti-HBs et le titre mesuré, aussi bien sur l'ARCHITECT i4000SR que par l'Alinity i.

Comparaison de méthode

Pour le VIH, nous avons obtenu 100 % de concordance, avec 55 échantillons positifs comprenant 1 primo-infection et 29 VIH-2. Pour l'AgHBs, les Anti-HBs, l'HTLV, les IgM VHA et les Anti-HBe, nous avons également obtenu 100 % de concordance. Pour l'AgHBe, nous avons eu 1 discordant, négatif sur Alinity i et positif sur ARCHITECT i4000SR, avec un index sur Alinity i de 0,916 et de 1,361 sur ARCHITECT i4000SR. Le patient avait des anticorps anti-HBe. Le k était à 0,958. Pour la sérologie VHC, nous avons eu 3 discordants, négatifs sur Alinity i et positifs sur ARCHITECT i4000SR. Les index sur Alinity i sont tous compris entre 0,9 et 1, et pour l'ARCHITECT i4000SR, entre 1,05 et 1,21. Le deuxième test de confirmation que nous utilisons est celui du Liaison XL et pour ces 3 patients, les résultats ont été trouvés négatifs. Pour 2 patients, nous avons des charges virales VHC négatives. Pour les anticorps anti-HBs, nous avons obtenu 1 discordant négatif sur Alinity i et positif sur ARCHITECT i4000SR, avec des titres de 7,55 vs 11,55, et 1 discordant positif sur Alinity i et négatif sur ARCHITECT i4000SR, avec des titres à 12,12 vs 9,5. Le seuil de positivité recommandé par l'OMS est de 10 UI/mL. Nous avons eu un K à 0,960. Sur un graphique Bland-Altman avec en ordonnée le rapport Alinity i/ARCHITECT i4000SR et en abscisse la moyenne Alinity i et ARCHITECT i4000SR, on constate un biais de 1,24, ce qui signifie que l'Alinity i a des résultats 1,24

fois supérieurs à l'ARCHITECT i4000SR, avec un intervalle de 0,14 à 2,34. Si on ne regarde que les résultats positifs supérieurs à 10, le biais diminue à 1,17 avec un intervalle de 0,88 à 1,47.

Concernant l'AgHBs quantitatif, nous avons pu analyser 8 prélèvements, dosés sur ARCHITECT i4000SR à l'hôpital Henri Mondor de Créteil présentant des concentrations de 0,07 à 7786. Nous avons transformé ces résultats en Log10 pour mesurer les différences entre les deux techniques. Celle-ci s'échelonnent de 0,1 à 0,55 Log10 UI/mL. Sur un graphique de Bland-Altman, en mettant la différence en ordonnée et la moyenne en abscisse, le biais est de 0,27, avec un intervalle de 0,012 à 0,54. Cela nécessiterait des analyses complémentaires avec une reproductibilité de différents niveaux de quantification, un plus grand nombre de prélèvements cliniques et une analyse des standards internationaux et de panels.

Conclusion

La prise en main de l'Alinity i est aussi facile que celle de l'ARCHITECT i2000. Il dispose en plus d'un chargement en continu. Il n'y a pas de reconstitution des tampons et il existe des détrompeurs. Ses performances analytiques sont équivalentes pour les sérologies IgM VHA, VIH, VHB, VHC et HTLV, avec des CV de précision *in situ* en accord avec les données fournisseur, des STC vérifiées pour AgHBs et VIH, une bonne concordance du titre des anti-HBs avec le standard international. Pour la comparaison de méthode, nous avons observé une excellente concordance qualitative Alinity i-ARCHITECT i4000SR ($k \geq 0,93$). ■



Abbott

• Contact Abbott : 12 rue de la couture – 94518 RUNGIS cedex
www.abbot.fr