



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS EN SANTÉ PUBLIQUE

Dépistage de l'infection par le VIH en France

Modalités de réalisation des tests de dépistage

ARGUMENTAIRE

Octobre 2008

Les recommandations et la synthèse de cette évaluation sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en septembre 2008.
© Haute Autorité de Santé – 2008

Sommaire

Abréviations	8
Glossaire.....	9
Méthode de travail.....	10
1 Méthode <i>Recommandations en santé publique</i>.....	10
1.1 Choix du thème de travail	10
1.2 Cadrage du sujet	10
1.3 Groupe de travail	10
1.4 Groupe de lecture	10
1.5 Version finale des recommandations en santé publique	11
1.6 Validation par le Collège de la HAS	11
1.7 Diffusion	11
1.8 Travail interne à la HAS	11
2 Gestion des conflits d'intérêt.....	11
3 Recherche documentaire	12
3.1 Source d'informations	12
3.1.1 Bases de données bibliographiques automatisées	12
3.1.2 Autres sources	12
3.2 Stratégie de recherche	12
Introduction	14
Contexte.....	15
1 L'infection par le VIH	15
1.1 Histoire naturelle de la maladie	15
1.1.1 Diversité génétique du VIH	15
1.1.2 Modes de transmission	15
1.1.3 Primo-infection et phases de la maladie	16
1.1.4 Physiopathologie et facteurs pronostiques	17
1.2 Evolution des marqueurs biologiques au cours de la primo-infection	18
1.3 Prise en charge actuelle	21
1.4 Coût de la prise en charge de l'infection par le VIH	21
1.4.1 Données issues de la littérature internationale	22
1.4.2 Données françaises	23
2 Epidémiologie	25
2.1 Principales sources de données en France	25
2.2 Prévalence et incidence de l'infection par le VIH	26
2.2.1 Prévalence de l'infection par le VIH	26
2.2.2 Nombre annuel de découvertes de séropositivité au VIH	27
2.3 Surveillance virologique	29
2.4 Morbi-mortalité	30
3 Les tests de dépistage et diagnostic biologique de l'infection par le VIH.....	32
3.1 Les méthodes de détection indirecte	32
3.1.1 Techniques de dépistage des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2	32
3.1.2 Techniques de confirmation	34
3.2 Les méthodes de détection directe	35

3.2.1	Culture virale	35
3.2.2	Détection de l'antigène p24	35
3.2.3	Détection de l'ARN et de l'ADN viral	35
3.2.4	Quantification virale	36
4	Le dépistage de l'infection par le VIH en France	36
4.1	Les principes du dépistage en France et leur évolution	36
4.1.1	Les origines du dispositif de dépistage en France	36
4.1.2	Les principes	37
4.1.3	Les raisons de « l'exceptionnalisme »	38
4.2	Les objectifs du dépistage	38
4.3	La réglementation actuelle du dépistage	39
4.3.1	Modalités du diagnostic biologique de l'infection par le VIH	39
4.3.2	Les stratégies spécifiques de dépistage	40
4.3.3	Le dispositif de dépistage anonyme et gratuit	41
4.4	Les pratiques de dépistage	42
4.4.1	L'activité de dépistage à l'échelle nationale	43
4.4.2	Les pratiques de dépistage en population générale	43
4.4.3	L'activité de dépistage du dispositif de dépistage anonyme et gratuit	44
4.5	Le marché des réactifs	45
4.5.1	L'encadrement réglementaire de la mise sur le marché des réactifs VIH	45
4.5.2	Le marché français des réactifs	49
	Cadre général de l'évaluation	55
1	Origine de la saisine	55
2	Enjeux et questions	55
2.1	Évolution de la prise en charge des personnes porteuses du VIH	55
2.1.1	Les bénéfices individuels du dépistage	55
2.1.2	Les bénéfices collectifs du dépistage	55
2.2	Évolution des technologies	55
2.2.1	Amélioration de la performance des tests sérologiques conventionnels	56
2.2.2	Développement et amélioration de la performance des TDR	56
2.2.3	Apparition de nouveaux modes de prélèvements	56
2.3	Évolution du contexte épidémiologique : la question du retard au dépistage	57
2.3.1	Prise en charge tardive et retard au dépistage : définitions et difficultés de mesure	57
2.3.2	Estimations en France	57
2.3.3	Déterminants de la prise en charge tardive	58
2.3.4	Synthèse	61
3	Vers un changement de paradigme en matière de dépistage de l'infection par le VIH ?	64
3.1	Émergence de nouvelles réflexions en matière de dépistage de l'infection par le VIH	64
3.1.1	Remise en cause de « l'exceptionnalisme » en matière de lutte contre l'infection par le VIH	64
3.1.2	Un nouveau modèle de dépistage	64
3.1.3	Évolution des positions internationales	64
3.2	Évolution des positions en France	65
3.2.1	Le rapport du Conseil national du Sida de novembre 2006	65
3.2.2	Les initiatives des associations	66
	Objectifs et portée du document	68
	Méthodologie	69
1	Définition du champ de l'évaluation	69
1.1	Limites du champ de l'évaluation	69

1.2	Sélection des questions abordées	69
2	Sélection des critères d'évaluation	70
3	Sélection des études	71
3.1	Critères généraux	71
3.2	Critères spécifiques aux études de performance	71
3.3	Critères spécifiques aux études portant sur l'utilisation des TDR	71

Modalités de dépistage et diagnostic de l'infection par le VIH : les principes généraux..73

1	Les recommandations existantes	73
1.1	Recommandations américaines	73
1.2	Recommandations britanniques	74
1.3	Recommandations canadiennes	75
1.4	Recommandations australiennes	75
1.5	Recommandations suisses	75
1.6	Synthèse	76
2	Performances des tests ELISA combinés	76
2.1	Principales sources de données	76
2.2	Performances globales des tests ELISA combinés	77
2.2.1	Les évaluations réalisées par les institutions nationales de contrôle	77
2.2.2	La revue de la littérature	78
2.2.3	Synthèse	80
2.3	Performances sur panels de séroconversion des tests ELISA combinés	80
2.3.1	Les évaluations réalisées par les institutions nationales de contrôle	81
2.3.2	La revue de la littérature	81
2.3.3	Synthèse	82
3	Principales questions	82
3.1	Faut-il pratiquer une technique ou deux dans l'analyse de dépistage ?	83
3.1.1	Considérations préliminaires	83
3.1.2	Des éléments de réponse	83
3.1.3	Impact budgétaire théorique de la modification de la stratégie de dépistage de l'infection par le VIH	85
3.2	Le choix de la technique à utiliser pour le dépistage	87
3.3	Le choix de l'analyse de confirmation	87
3.4	La différenciation des infections dues au VIH-1 et au VIH-2	88
3.5	Quel algorithme de dépistage ?	88
3.6	La remise des résultats	91
4	Conclusions et recommandations	91

Modalités de dépistage et diagnostic de l'infection par le VIH : le cas d'une exposition récente supposée.....94

1	Les recommandations existantes	94
1.1	Recommandations générales	94
1.1.1	Recommandations américaines	94
1.1.2	Recommandations britanniques	95
1.1.3	Recommandations canadiennes	95
1.1.4	Recommandations suisses	95
1.1.5	Synthèse	95
1.2	Recommandations spécifiques aux AES et autres accidents d'exposition	95
1.2.1	Recommandations américaines	95
1.2.2	Recommandations britanniques	96

1.2.3	Recommandations australiennes	96
1.2.4	Recommandations suisses	96
1.2.5	Synthèse	96
2	Quelle durée de suivi sérologique ?.....	97
3	Conclusions et recommandations.....	99
Stratégies de dépistage et diagnostic de l'infection par le VIH : la place des tests de dépistage rapide.....		
100		
1	Les recommandations existantes.....	100
1.1	Recommandations américaines	100
1.2	Recommandations britanniques	101
1.3	Recommandations canadiennes	102
1.4	Recommandations australiennes	103
1.5	Recommandations suisses	103
1.6	Synthèse	104
2	Performances des TDR	104
2.1	Principales sources de données	104
2.2	Performances affichées par les fabricants	105
2.3	Performances mesurées par l'Afssaps et les autres institutions nationales de contrôle	106
2.4	Performances mesurées dans le cadre des évaluations de l'OMS	109
2.5	Performances issues de la revue de la littérature	110
2.5.1	Description des études retenues	110
2.5.2	Performances globales	111
2.5.3	Performances sur panels de séroconversion	115
2.6	Synthèse	115
3	Utilisation des TDR : revue de la littérature	115
3.1	Description des études retenues	116
3.1.1	Les études évaluant les bénéfices cliniques des TDR	116
3.1.2	Les études portant sur l'impact économique de l'utilisation des TDR dans la littérature internationale	124
3.1.3	Les études évaluant les conditions de mise en œuvre des TDR	124
3.2	Efficacité clinique	125
3.2.1	Résultats de la méta-analyse de Hutchinson <i>et al.</i>	125
3.2.2	Résultats des études ultérieures	126
3.2.3	Synthèse	134
3.3	Sécurité	134
3.4	Aspects économiques	134
3.4.1	Accidents d'exposition au sang	134
3.4.2	Population de femmes enceintes	138
3.4.3	Place des TDR dans la stratégie de dépistage de l'infection par le VIH	140
3.4.4	Discussion	141
3.5	Conditions de mise en œuvre	141
3.5.1	Reproductibilité et assurance-qualité	141
3.5.2	Acceptabilité et préférences individuelles	142
3.5.3	Aspects éthiques et légaux	151
3.6	Le cas du dépistage rapide à domicile en auto-test	155
4	Utilisation des TDR : analyse des pratiques.....	157
4.1	Les programmes et pratiques dans les pays occidentaux	157
4.1.1	Les programmes mis en place aux USA	157
4.1.2	Les initiatives des associations en Europe	160
4.2	Les expérimentations en France	162

4.2.1	Projets des associations	162
4.2.2	Projets de recherche portant sur le dépistage en routine aux urgences	165
5	Questions pratiques	165
5.1	Pour quels objectifs ?	165
5.2	Selon quel format ?	167
5.2.1	Quels TDR ?	167
5.2.2	Par qui ?	168
5.2.3	Dans quelles structures ?	168
5.3	Dans quelles conditions ?	168
5.3.1	Structure générale d'un système d'assurance-qualité pour le dépistage rapide	169
5.3.2	Algorithme de dépistage	171
5.3.3	Information du consultant	172
6	Conclusions et recommandations	173
	Perspectives et pistes de recherche	177
	Annexe 1 : Stratégie de recherche documentaire	178
	Annexe 2 : Critères d'interprétation du Western Blot VIH	182
	Annexe 3 : Evolution du nombre de laboratoires réalisant le dépistage des anticorps anti-VIH en France	183
	Annexe 4 : Facteurs de conversion utilisés	184
	Références bibliographiques	185
	Participants	195
	Groupe de travail	196
	Groupe de lecture	197
	Remerciements	198

Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous (tableau 1).

Abréviation	Libellé
AES	accident d'exposition au sang
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANRS	Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales
CDAG	consultation de dépistage anonyme et gratuit
CDC	<i>Centers for Disease Control and prevention</i>
CIDDIST	centre d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles
CNR	Centre national de référence
CNS	Conseil national du sida
COREVIH	coordination régionale de lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine
DFA	département français d'Amérique
DGS	Direction générale de la santé
DMDIV	dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
EIA	<i>enzyme immunoassay</i>
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FHDH	<i>French Hospital Database on HIV</i>
HSH	homme ayant des rapports sexuels avec des hommes
IB	immunoblot
Inpes	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
InVS	Institut de veille sanitaire
IST	infection sexuellement transmissible
OMS	Organisation mondiale de la santé
STC	spécification technique commune
TDR	test de dépistage rapide
TME	transmission mère-enfant
TPE	traitement post-exposition
UDI	usager de drogues injectables
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
WB	<i>Western Blot</i>

Glossaire

Analyse de dépistage : l'analyse de dépistage vise à mettre en évidence la présence des anticorps anti-VIH, et de façon complémentaire la présence de l'antigène p24 pour certains réactifs.

Analyse de confirmation : l'analyse de confirmation vise à éliminer les résultats faussement positifs de l'analyse de dépistage.

Test ELISA combiné : un test ELISA est dit combiné lorsqu'il permet la détection simultanée des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 et de l'antigène p24.

Test de dépistage rapide : un test de dépistage rapide correspond à un test unitaire, à lecture subjective, de réalisation simple et conçu pour donner un résultat dans un délai court (moins de 30 minutes généralement) lorsqu'il est pratiqué auprès du patient. Il peut être réalisé sur sang total, salive, plasma ou sérum en fonction de la (des) matrice(s) revendiquée(s) par le fabricant pour son produit. Il permet la détection des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2.

Autotest : un autotest est un test de dépistage pour lequel le prélèvement, la lecture et l'interprétation des résultats sont réalisés par l'individu lui-même.

Méthode de travail

1 Méthode Recommandations en santé publique

L'évaluation des actions de santé publique constitue une aide à la décision publique. Les recommandations en santé publique consistent à réunir les arguments permettant de juger de l'opportunité de mettre en place ces actions et d'en préciser les modalités.

La méthode de travail repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature scientifique disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe pluridisciplinaire de professionnels et de représentants d'usagers ou de patients concernés par le thème des recommandations.

1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes des recommandations en santé publique sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

1.2 Cadrage du sujet

Un cadrage du sujet est réalisé par les chefs de projet du service évaluation économique et santé publique afin d'évaluer l'intérêt de la question posée et la disponibilité de la littérature, de définir le périmètre de l'étude et le calendrier envisagé, de proposer les axes de réponse aux objectifs poursuivis.

Une note détaillée est présentée à la commission Évaluation économique et santé publique (CEESP) pour validation.

1.3 Groupe de travail

Un groupe de travail pluridisciplinaire est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique différente et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Deux chefs de projet ont sélectionné, analysé et synthétisé la littérature médicale, économique et scientifique pertinente et coordonné le travail du groupe. Ils ont ensuite rédigé l'argumentaire scientifique des recommandations.

1.4 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire avant la dernière réunion du groupe de travail. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS (CEESP).

1.5 Version finale des recommandations en santé publique

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la commission Évaluation économique et santé publique. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

1.6 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la commission Évaluation économique et santé publique, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

1.7 Diffusion

La HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.8 Travail interne à la HAS

Deux chefs de projet de la HAS assurent la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

2 Gestion des conflits d'intérêts

Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts.

3 Recherche documentaire

3.1 Sources d'informations

3.1.1 Bases de données bibliographiques automatisées

Bases de données bibliographiques consultées :

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne).

Sites fédérateurs et organismes consultés :

- *National Guideline Clearinghouse* (*Agency for Healthcare Research and Quality*, États-Unis) ;
- *Centers for Disease Control and prevention* (États-Unis) ;
- *HTA Database* (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA*) ;
- bibliothèque médicale A.F. Lemanissier (France) ;
- CISMef Bonnes Pratiques (France) ;
- *CMA Infobase - Clinical Practice Guidelines* (Canada) ;
- *National Library for Health - Guidelines Finder* (Royaume-Uni).

3.1.2 Autres sources

- Sites Internet des organismes, institutions et sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.
- Bibliographies des articles et des documents consultés.

Sources de données économiques :

- *Centre for Reviews and Dissemination* (Royaume-Uni) ;
- Base connaissances et décision en économie de la santé (France) ;
- *Centre for Health Economics* (Royaume-Uni) ;
- *Centre for Health Economics Research and Evaluation* (Australie) ;
- *Institute of Health Economics* (Canada).

La recherche a porté sur les types d'études et les sujets définis avec les chefs de projet sur la période janvier 1995 - avril 2007. Seules les publications en langue anglaise et française ont été recherchées.

3.2 Stratégie de recherche

Les tableaux présentés en annexe 1 de ce document reprennent les étapes successives de la recherche documentaire et soulignent les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;

- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

La stratégie d'interrogation précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude ainsi que la période de recherche et le nombre de références obtenues. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (par exemple pour Medline : descripteurs du MESH), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres) ; dans les tableaux, lorsque le champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur. Ces termes sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens « ET », « OU », « SAUF ».

La revue des références citées dans les articles sélectionnés a permis d'identifier des articles non récupérés lors de l'interrogation des différentes sources. La littérature « grise », c'est-à-dire non indexée dans les banques de données informatisées, a été systématiquement recherchée par contact auprès des membres du groupe de travail ou de lecture, par Internet (OMS, ONUSIDA, Conseil national du sida, Institut de veille sanitaire, *Centers for Disease Control and prevention*), auprès des fabricants de réactifs. Les sommaires de revues généralistes (*British Medical Journal* [BMJ], *Journal of the American Medical Association* [JAMA], *The Lancet*, *The New England Journal of Medicine*, la presse quotidienne médicale et paramédicale et l'Agence Presse Médicale [APM]) et spécialisées portant sur le sujet ont été systématiquement consultés.

Introduction

La Direction générale de la santé a saisi la Haute Autorité de Santé afin que soient mises à jour les bonnes pratiques de dépistage de l'infection par le VIH en fonction de l'évolution des tests de dépistage et de l'épidémie de VIH. La demande initiale portait en particulier sur trois points : la pertinence du maintien du double test de dépistage, la possibilité de raccourcir la période de suivi de 3 mois après exposition à un risque avant l'annonce d'une séronégativité, les indications et stratégies d'utilisation des tests de dépistage rapide (TDR).

À l'issue d'une analyse des enjeux actuels du dépistage et d'une explicitation des attentes de la Direction générale de la santé en lien avec l'Institut de veille sanitaire, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et le Conseil national du sida, deux objectifs principaux ont été définis dans le cadre de ces recommandations en santé publique :

- évaluer la pertinence d'une modification des modalités de réalisation des tests de dépistage ;
- évaluer la pertinence d'une évolution des stratégies et du dispositif de dépistage.

L'évaluation réalisée a considéré l'ensemble des techniques de diagnostic biologique utilisées dans le cadre du dépistage de l'infection par le VIH. Cependant l'accent a été mis sur les tests sérologiques.

Le dépistage a été défini à titre principal comme la réalisation de tests chez des sujets asymptomatiques. Cependant, il a paru pertinent de ne pas exclure du champ des recommandations les patients présentant des symptômes cliniques évocateurs d'une primo-infection, d'une infection établie par le VIH ou de sida. Les tests de dépistage réalisés dans le cadre du don de sang, de tissus ou d'organes, ainsi que chez les sujets transplantés, porteurs d'une hépatite virale chronique ou hémodialysés n'ont pas été considérés. L'évaluation a concerné le dépistage de l'infection par le VIH chez les sujets de plus de 18 mois, y compris les femmes enceintes. Ont été exclus les enfants de moins de 18 mois en raison des particularités du diagnostic biologique de l'infection par le VIH à ces âges.

Afin de tenir compte des attentes particulières exprimées autour de la question des TDR, il a été décidé de publier les résultats de cette évaluation en deux temps. **Le présent document aborde les questions d'évaluation relatives au premier objectif sus-cité.** Un second document traitera de la pertinence d'une évolution des stratégies et du dispositif de dépistage.

Sont proposés dans ce document :

- un état des lieux des techniques et stratégies actuellement utilisées pour le dépistage de l'infection par le VIH ;
- une évaluation des principes généraux des modalités de dépistage de l'infection par le VIH à partir d'une revue de la littérature ;
- une évaluation des modalités de dépistage dans le cas d'une exposition récente supposée ;
- une analyse de la performance et des stratégies d'utilisation des TDR à partir d'une revue de la littérature et d'un examen des pratiques actuelles dans certains pays développés et des expérimentations en cours en France.

Contexte

1 L'infection par le VIH

1.1 Histoire naturelle de la maladie

Une synthèse courte portant sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH, ne prétendant pas à l'exhaustivité, est présentée ci-dessous. Elle est fondée principalement sur la revue de la littérature réalisée par Chou *et al.* dans le cadre des recommandations de l'*US Preventive Services Task Force* (USPSTF) élaborées en 2005 (1) ainsi que sur le rapport du groupe d'experts Yéni publié en 2006 (2) et l'ouvrage coordonné par Girard, Katlama et Pialoux (3).

1.1.1 Diversité génétique du VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus à ARN¹, appartenant au genre des lentivirus. Il est caractérisé par une diversité génétique qui constitue un obstacle majeur à l'élaboration d'un vaccin préventif et peut poser des problèmes diagnostiques et de prise en charge thérapeutique.

Les VIH sont classés en deux grands types : le VIH-1 et le VIH-2. Le VIH-1 est subdivisé en 3 groupes : le groupe M (majoritaire), le groupe O (*outlier*) et le groupe N (non-M, non-O). Les VIH-1 du groupe M sont responsables à titre principal de la pandémie de VIH/sida : à ce jour, 9 sous-types purs ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et plus de 30 formes recombinantes ont été identifiées (*circulating recombinant forms*, correspondant à des mosaïques des différents sous-types résultant de phénomènes de recombinaison génétique chez des sujets co-infectés par des sous-types VIH-1 différents). Au sein du groupe M, le sous-type B est à l'origine de l'épidémie dans les pays industrialisés. Les autres sous-types sont regroupés sous la dénomination de sous-types non-B : ils sont impliqués dans plus de 90 % des cas en Afrique et sont retrouvés de plus en plus souvent en France, notamment sous leurs formes recombinantes.

Le VIH-2 est quant à lui subdivisé en 8 groupes de A à H. On le retrouve principalement en Afrique de l'Ouest.

La diversité génétique qui caractérise le VIH est liée à titre principal à la survenue d'erreurs lors de la réplication virale (4). Elle a un certain nombre de conséquences au niveau diagnostique comme au niveau thérapeutique. Ainsi, elle peut mettre en échec certains tests de dépistage des anticorps anti-VIH (5). Par ailleurs, elle doit être prise en compte dans les choix thérapeutiques : les VIH-1 du groupe O et les VIH-2 sont, en effet, naturellement résistants à certains antirétroviraux.

1.1.2 Modes de transmission

Il existe trois modes de transmission du VIH :

- la transmission sexuelle, par contact entre les muqueuses vaginale, rectale, buccale et les sécrétions sexuelles ou du sang contaminé ;
- la transmission par voie sanguine, par partage de matériel d'injection de drogues contaminé, lors d'accidents d'exposition au sang ou par transfusion de sang contaminé (le risque résiduel de contamination par transfusion sanguine est actuellement estimé à 0,3 pour 10⁶) ;
- la transmission materno-fœtale *in utero* par passage transplacentaire, pendant l'accouchement par exposition au sang et aux sécrétions vaginales ou ingestion de sécrétions ou après la naissance par allaitement maternel.

¹ Le génome des rétrovirus est constitué de trois régions, appelées *gag*, *pol* et *env*, codant respectivement les protéines internes du virion (p7-p9, p18, p25 pour le VIH-1 et p6-p9, p16, p26 pour le VIH-2), les enzymes nécessaires à la réplication virale (p12, p32, p51-p66) et les protéines de surface du virion (gp41 et gp120 pour le VIH-1 et gp36 et gp105 pour le VIH-2) (3).

Plusieurs facteurs augmentant le risque de transmission sexuelle ont été mis en évidence (tableau 2) : le stade de l'infection de la personne source (en particulier une charge virale élevée²), la présence d'une infection sexuellement transmissible chez la personne exposée et chez la personne source, certaines pratiques sexuelles à haut risque (rapport anal réceptif non protégé en particulier).

Tableau 2. Risques de transmission sexuelle du VIH en fonction du type de rapport sexuel (3).

Type de rapport sexuel	Risque de transmission
Rapport anal réceptif	0,3 – 3,0 %
Rapport anal insertif	0,01 – 0,18 %
Rapport vaginal réceptif	0,05 – 0,15 %
Rapport vaginal insertif	0,03 – 0,09 %

1.1.3 Primo-infection et phases de la maladie

Un syndrome de primo-infection survient en général 2 à 4 semaines après l'exposition initiale au VIH. Sur le plan clinique, il peut prendre la forme d'un syndrome mononucléosique chez un peu plus de la moitié des sujets contaminés. Cependant, la fréquence très élevée de symptômes atypiques et non spécifiques rend difficile le diagnostic clinique à cette phase initiale de l'infection.

Sur le plan virologique, la phase précoce de l'infection par le VIH se caractérise par une réplication virale intense se traduisant par une virémie élevée (de l'ordre de 10^6 à 10^7 copies/ml)³. Cette virémie, contemporaine des éventuelles manifestations cliniques de primo-infection, survient une dizaine de jours après la contamination. Des concentrations importantes de virus sont également retrouvées dans les sécrétions sexuelles à ce stade. Au fur et à mesure que la réponse immunitaire se met en place, la charge virale diminue progressivement jusqu'à un état d'équilibre (variable selon les individus)⁴. Mais une production continue rapide du virus (avec destruction parallèle des cellules cibles) se poursuit à toutes les phases de l'infection.

Bien qu'une petite proportion de sujets infectés demeure asymptomatique en l'absence de traitement et semble maintenir une réponse immunitaire adaptée après 10 ans d'infection et plus, plus de 90 % des patients non traités développent un sida. Avant l'utilisation des multithérapies antirétrovirales, le délai médian entre la séroconversion et le stade sida était estimé de 7,7 à 11 ans et la médiane de survie était comprise entre 7,5 et 12 ans.

Le stade sida est caractérisé, selon la nouvelle définition adoptée en France en 1993, par la survenue d'une infection opportuniste majeure et/ou d'un sarcome de Kaposi, d'un lymphome non hodgkinien ou cérébral primitif ou d'un cancer invasif du col de l'utérus⁵ (tableau 3).

² Une charge virale plasmatique indétectable n'équivaut cependant pas à l'absence de VIH dans les sécrétions génitales, la production locale de VIH étant moins influencée que la production plasmatique par un traitement efficace (3).

³ Il existe cependant des primo-infections avec réplication virale faible.

⁴ Cet état d'équilibre correspond à une stabilité relative de la charge virale plasmatique.

⁵ La définition retenue par les *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) en 1993 ajoute un critère biologique : un taux persistant de lymphocytes CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$.

Tableau 3. Liste des pathologies classant sida.

Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire	Lymphome de Burkitt
Candidose de l'œsophage	Lymphome immunoblastique
Cancer invasif du col	Lymphome cérébral primitif
Coccidioidomycose disséminée ou extra-pulmonaire	Infection à <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>kansasii</i> , disséminée ou extra-pulmonaire
Cryptococcose extra-pulmonaire	Infection à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , quel que soit le site (pulmonaire ou extra-pulmonaire)
Cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois	Infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extra-pulmonaire
Infection à CMV (autre que foie, rate ou ganglions)	Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i>
Rétinite à CMV (avec perte de vision)	Pneumopathie bactérienne récurrente
Encéphalopathie due au VIH	Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
Infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne	Septicémie à <i>Salmonella non typhi</i> récurrente
Histoplasmosse disséminée ou extra-pulmonaire	Toxoplasmose cérébrale
Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à 1 mois)	Syndrome cachectique dû au VIH
Sarcome de Kaposi	

1.1.4 Physiopathologie et facteurs pronostiques

Le mécanisme physiopathologique par lequel l'infection par le VIH est à l'origine d'une immunodéficience associe une diminution du niveau des lymphocytes CD4 et une altération de leur fonctionnement. En moyenne, le taux de CD4 décroît de 50-75 cellules/mm³ par an. La demi-vie des lymphocytes CD4 infectés a été estimée *in vivo* entre 1 et 2 jours. Environ 10⁹ cellules CD4 sont détruites par jour. La déplétion progressive en lymphocytes CD4 survient en 4 phases :

- à la suite de la primo-infection, une chute rapide, transitoire et relative des CD4 circulants ;
- une lente diminution du taux de lymphocytes CD4 sur une période d'une durée variable⁶ (de quelques mois à plus de 10 ans), en dessous des limites inférieures de la normale, entre 500 et 350/mm³ ;
- un brusque infléchissement de la pente de déplétion des cellules CD4 (50 % des sujets avec un taux compris entre 200 et 350/mm³ atteignent un taux de 200 CD4/mm³ en 24 à 30 mois, taux précédant de 6 à 18 mois la survenue du sida) ;
- la poursuite du déclin rapide des CD4 circulants jusqu'à leur disparition complète.

La valeur prédictive de la lymphopénie CD4 a été largement démontrée : en dessous de 200 CD4/mm³, le risque de survenue d'une infection opportuniste ou d'une autre complication indicatrice du stade sida est très fortement augmenté.

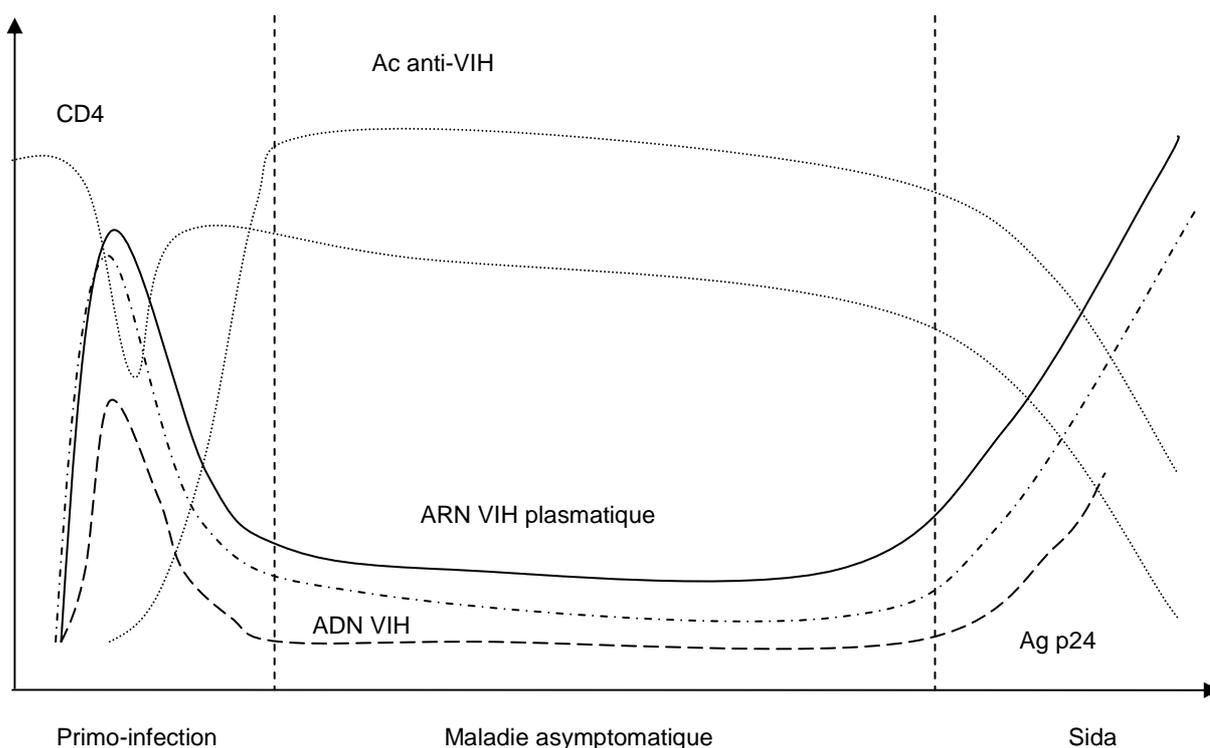
À côté du taux de CD4, un second marqueur pronostique indépendant a été identifié : la charge virale. Ainsi, il existe une corrélation entre la mesure de la charge virale après séroconversion d'une part et le risque de progression vers le stade sida ainsi que la survie d'autre part⁷. Les modifications de la virémie plasmatique au cours du temps sont également associées au pronostic.

D'autres facteurs prédictifs de progression ont également été mis en évidence : un âge plus élevé, l'existence de symptômes témoins d'une primo-infection sévère, la survenue de certaines manifestations cliniques, l'existence d'une hépatite chronique C. À l'inverse, le génotype CCR5 delta 32 de l'individu est associé à une progression plus lente de la maladie.

⁶ L'absence de déplétion en CD4 et de progression clinique à long terme (> 8 ans) définit le statut de non-progresseur à long terme observé dans environ 5 % des infections par le VIH.

⁷ Dans une cohorte américaine, un niveau initial d'ARN VIH-1 supérieur à 10⁵ Eq. copies/ml après la séroconversion constituait le meilleur marqueur prédictif d'une évolution rapide vers le stade sida (3).

Figure 1. Physiopathologie de l'infection par le VIH (adapté de Girard *et al.* (3))



1.2 Évolution des marqueurs biologiques au cours de la primo-infection

Différents marqueurs biologiques signent la présence d'une infection par le VIH. La connaissance et la compréhension de leur cinétique d'apparition au cours de la phase précoce de l'infection et de leur évolution sont essentielles à l'optimisation des algorithmes de dépistage et de diagnostic de l'infection par le VIH.

Cependant, la connaissance de la phase initiale de l'infection reste entravée par le manque de données détaillées (6). Busch et Satten ont rappelé en 1997 les limites des six sources principales de données disponibles (7) :

- ▶ études portant sur des patients présentant un syndrome clinique de primo-infection aiguë ;
- ▶ études incluant des personnes dont la séroconversion et la date d'exposition sont connues, notamment des professionnels de santé confrontés à un accident d'exposition au sang ;
- ▶ études portant sur des sujets ayant reçu le sang de donneurs ayant séroconverti ;
- ▶ études portant sur des personnes ayant fait une séroconversion et suivies dans le cadre de cohortes de sujets ayant des comportements à haut risque ;
- ▶ études portant sur des panels de donneurs de plasma ayant séroconverti ;
- ▶ modèles animaux.

Dans la plupart des cas, la principale limite à laquelle on se trouve confronté est liée à la méconnaissance de la date exacte de la contamination.

Un modèle de cinétique des marqueurs biologiques de l'infection par le VIH au cours de la phase précoce a cependant été proposé dès 1995 par Busch *et al.* (8) et affiné en 2003 par Fiebig *et al.* (9).

Le modèle proposé par Fiebig *et al.* a été construit à partir d'une étude rétrospective utilisant deux panels commerciaux d'échantillons de plasma issus de donneurs ayant séroconverti

(9). Le premier panel incluant 435 échantillons issus de 51 donneurs de plasma a servi à l'analyse de la cinétique d'apparition de 4 marqueurs biologiques : l'ARN viral, l'antigène p24, les anticorps anti-VIH-1 et la réactivité au *Western blot* (WB). À partir du second panel de 145 échantillons issus de 44 donneurs de plasma, correspondant à une situation sérologique de pré-séroconversion, un modèle de régression linéaire a été élaboré permettant de prédire les gains de détection obtenus par l'utilisation des tests de détection quantitative de l'ARN viral par rapport à la réactivité à l'antigène p24. La durée de chaque fenêtre d'apparition des marqueurs a été calculée à l'aide d'un modèle de Markov.

Six stades ont été définis par Fiebig *et al.* au cours de la phase précoce de l'infection par le VIH-1 en fonction de l'apparition des différents marqueurs biologiques (9) :

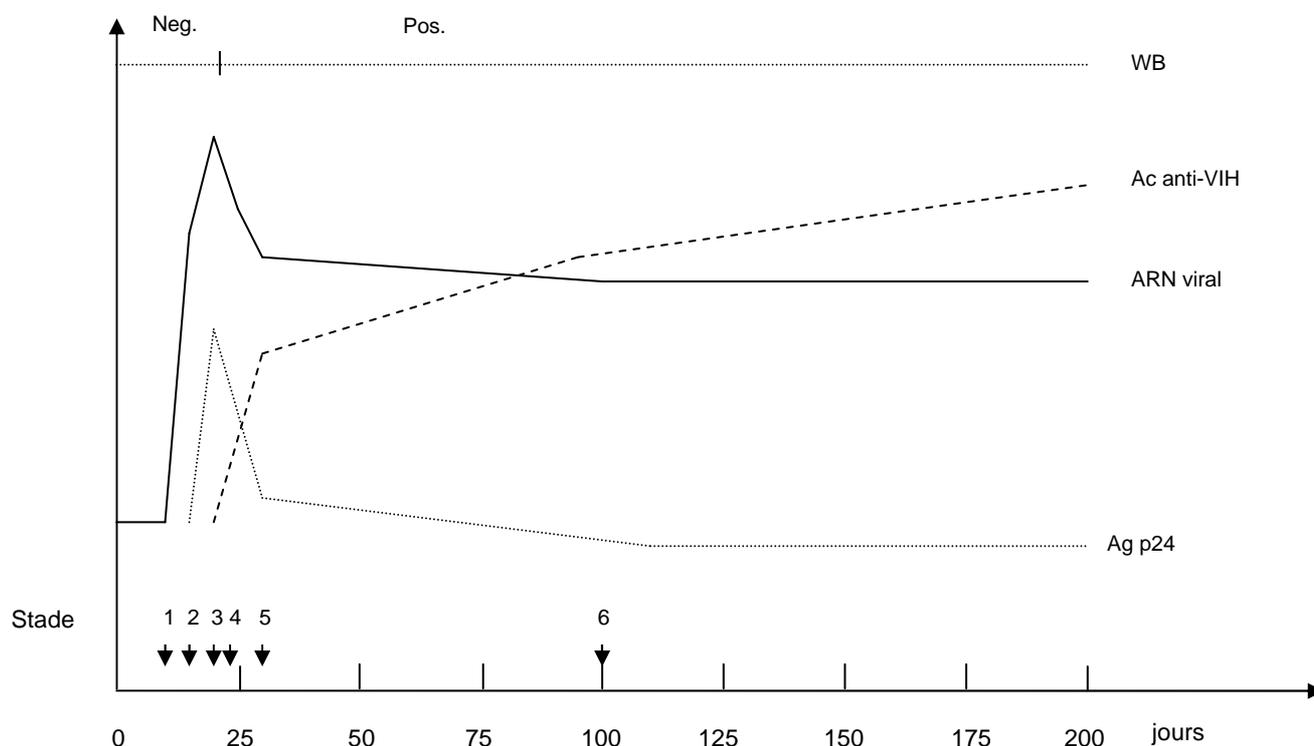
- ▶ stade I d'une durée de 5 jours (IC 95 % [3,1 – 8,1]) : VIH présent dans les échantillons sanguins, test ARN positif, autres tests négatifs ;
- ▶ stade II d'une durée de 5,3 jours (IC 95 % [3,7 – 7,7]) : tests ARN et antigène p24 positifs, autres tests négatifs ;
- ▶ stade III d'une durée de 3,2 jours (IC 95 % [2,1 – 4,8]) : tests ARN, antigène p24 et EIA IgM positifs, WB négatif ;
- ▶ stade IV d'une durée de 5,6 jours (IC 95 % [3,8 – 8,1]) : tests ARN, antigène p24 et EIA IgM positifs, WB indéterminé ;
- ▶ stade V d'une durée de 69,5 jours (IC 95 % [39,7 – 121,7]) : tests ARN, antigène p24 et EIA IgM positifs, WB positif sauf réactivité p31 ;
- ▶ stade VI d'une durée non déterminée : tests ARN, antigène p24 et EIA IgM et WB complet positifs.

Même si le modèle développé par Fiebig *et al.* repose sur des résultats mesurés chez des donneurs de plasma ayant séroconverti, qui ne sont donc peut-être pas totalement transposables à la population générale des patients nouvellement infectés par le VIH, il propose une classification des stades de la phase précoce de l'infection très utile pour la compréhension de l'évolution des différents marqueurs biologiques (figure 2).

Au total, après une phase initiale d'une durée moyenne de 11 jours au cours de laquelle la réplication virale est limitée aux muqueuses et aux tissus lymphatiques, l'ARN viral peut être détecté à partir de 12 jours en moyenne, l'antigène p24, à partir de 17 jours et les anticorps anti-VIH à partir de 22 jours⁸ (9).

⁸ Au moyen d'un test EIA de 3^e génération.

Figure 2. Évolution des marqueurs virologiques et sérologiques au cours de la primo-infection par le VIH (à partir de Fiebig *et al.* (9)).



1.3 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique et préventive des personnes infectées par le VIH a été profondément transformée par l'apparition des multithérapies antirétrovirales en 1996. C'est un domaine en constante évolution. Au niveau international, de nombreuses recommandations de pratique clinique régulièrement actualisées abordent des questions aussi diverses que celles du choix des traitements antirétroviraux, de la chimioprophylaxie des infections opportunistes, des vaccinations ou du counseling.

En France, un groupe d'experts réévalue tous les 2 ans la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, à la demande du ministre de la Santé, avec l'aide de la Direction générale de la santé et de l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales B et C. Les recommandations les plus récentes sont contenues dans le rapport élaboré en 2006 sous la direction du Pr Yéni (2). Il n'est pas dans l'objectif du présent rapport de réexaminer ces questions concernant la prise en charge médicale de l'infection par le VIH. Le lecteur sera donc renvoyé de façon systématique vers les recommandations du groupe d'experts Yéni sur ce plan-là. En particulier, toutes les questions de prise en charge les plus directement en lien avec le dépistage ont fait l'objet de préconisations :

- Quand débiter un traitement antirétroviral ? Et par quel traitement antirétroviral faut-il commencer ?
- Quelle évaluation initiale et quel suivi pour la personne infectée par le VIH ?
- Quelle prise en charge de la femme infectée pendant la grossesse ? Et quelle prise en charge pour le nouveau-né d'une mère infectée par le VIH ?
- Quel traitement antirétroviral en cas de primo-infection par le VIH ?
- Quelle prise en charge dans les situations d'exposition au risque viral ?

1.4 Coût de la prise en charge de l'infection par le VIH

L'introduction des multithérapies antirétrovirales a conduit à une diminution des taux d'infections opportunistes, d'hospitalisation et de mortalité ; elle a modifié la progression de la maladie et la répartition des ressources consommées, déplaçant les dépenses de prise en charge hospitalière vers celles liées à la prise en charge en ambulatoire et à la consommation de médicaments. Elle a engendré une augmentation des coûts associés à la prise en charge des patients infectés par le VIH en raison de l'impact positif de ces traitements sur la durée de vie des patients.

Ces modifications de prise en charge ont amené à se poser des questions sur les coûts directs du traitement des patients infectés par le VIH en termes de ressources annuelles consommées par personne et de coûts totaux sur la durée de vie des patients, de l'impact économique des différentes stratégies de traitement, ou de la variabilité des coûts en fonction du stade d'évolution de l'infection par le VIH.

Des informations portant sur les coûts directs de la prise en charge des patients infectés par le VIH sont essentielles en vue d'aider les autorités de santé à une allocation optimale des ressources consacrées à la maladie et au remboursement de catégories spécifiques de ressources.

L'objectif de ce paragraphe n'était pas de présenter une revue exhaustive de la littérature sur le coût de la prise en charge du VIH mais de donner un éclairage le plus représentatif possible des ressources consacrées à la prise en charge de cette pathologie.

Deux études de coût ont été sélectionnées et analysées. L'étude de Levy *et al.* (10) a été choisie pour la revue de synthèse menée par les auteurs sur la période janvier 1996 - juin 2005 (revue de synthèse la plus récente identifiée par la recherche documentaire) ; elle a permis de faire le point sur les données internationales de coût du VIH.

L'étude de Yazdanpanah *et al.* (11), portant sur le contexte français, a permis de donner des éléments de problématique nationale, un éclairage sur des données spécifiques au système de soins français sur la période 1994 - 1998. Les données de cette étude font l'objet d'une actualisation en 2008.

Pour améliorer la comparabilité des études analysées, les coûts ont été recalculés en euros 2007 en appliquant l'indice des prix à la consommation et la parité du pouvoir d'achat. Les facteurs de conversion sont présentés en annexe 4.

1.4.1 Données issues de la littérature internationale

La revue de synthèse de Levy *et al.* (10) portait sur les estimations de coûts médicaux directs (coûts hospitaliers, ambulatoires et consommation de médicaments) de la prise en charge des patients infectés par le VIH après introduction des multithérapies antirétrovirales et utilisation en routine. Les critères de sélection des études des auteurs étaient les suivants :

- études de langue anglaise,
- études originales d'estimation des coûts moyens médicaux directs mensuels ou annuels des patients infectés par le VIH,
- études donnant suffisamment de détails méthodologiques (description explicite de la période d'étude, de la localisation et de la population (démographie et distributions cliniques), des types de traitements, des sources de données et des méthodes d'estimation des coûts) pour permettre des comparaisons significatives,
- études dans lesquelles l'utilisation des multithérapies antirétrovirales était passée dans la pratique clinique de routine.

Neuf études répondaient à ces critères de sélection et ont fait l'objet d'une analyse par les auteurs.

Les coûts moyens médicaux directs mensuels de prise en charge des patients infectés par le VIH et traités par antirétroviraux variaient de 441 à 4 045 € 2007. Sept des 9 études étaient stratifiées en fonction de variables pronostiques (telles que le taux de CD4), de la charge virale ou par stade clinique de la maladie (sida *versus* non-sida, sida asymptomatique *versus* sida symptomatique, présence/absence d'épisodes d'infection opportuniste classant sida). Deux études présentaient des coûts agrégés pour l'ensemble des patients, sans aucune stratification. Les coûts totaux pouvaient être comparés au sein des études en fonction des stades de la maladie, avec une tendance à l'augmentation des coûts pour les patients à un stade plus avancé de la maladie.

Deux types de dépenses étaient directement comparables entre les études : la consommation de médicaments antirétroviraux et les consultations hospitalières, stratifiées en fonction du taux de CD4 ou du stade de la maladie lorsque cela était possible. Quatre études parmi les 9 analysées présentaient le coût mensuel des multithérapies antirétrovirales ; 4 étaient stratifiées par taux de CD4 :

- les coûts mensuels étaient similaires entre les États-Unis et l'Italie (427 € *versus* 373 € 2007, respectivement) pour les patients infectés par le VIH et ayant un taux de CD4 compris entre 200/ μ l et 499/ μ l,
- les coûts mensuels de consultations hospitalières étaient supérieurs aux États-Unis pour tous les niveaux de taux de CD4, avec des coûts plus élevés pour des taux de CD4 plus faibles et une augmentation importante pour les patients ayant un taux de CD4 < 50/ μ l.

Les 2 études non stratifiées (italienne et canadienne) mettaient en évidence des coûts mensuels de multithérapies antirétrovirales relativement élevés (842 et 724 € 2007, respectivement) et des coûts de consultations hospitalières, bas (346 et 103 € 2007, respectivement).

Des variabilités de méthodologie ont pu être mises en évidence par les auteurs :

- Les postes de coûts inclus dans chacune des études étaient différents. Toutes incluaient les coûts hospitaliers et ambulatoires mais 2 d'entre elles ne considéraient pas le coût des multithérapies antirétrovirales et une seule rapportait explicitement des honoraires.
- La stratification des coûts était hétérogène. Deux des 9 études analysées ne stratifiaient pas les coûts présentés en fonction du taux de CD4 ou du stade de la maladie.
- Les sources et les méthodologies utilisées pour estimer les coûts unitaires étaient variables d'une étude à l'autre.
- Le niveau d'agrégation avec lequel les résultats étaient rapportés différait.

Cette variabilité interétudes rendait impossibles les comparaisons portant sur les coûts totaux directs médicaux. Malgré ces limites, les études analysées dans cette revue de synthèse concluaient à un coût total direct plus élevé pour les patients à un stade plus avancé de la maladie.

1.4.2 Données françaises

► Analyse de littérature

L'étude de Yazdanpanah *et al.* (11) avait pour objectif d'estimer le coût global associé à la prise en charge du VIH / sida en fonction de l'impact de l'arrivée des premières multithérapies antirétrovirales et en fonction des différents stades de l'infection par le VIH. Les auteurs ont fondé leur évaluation à la fois sur des données collectées sur la prise en charge de 1 232 patients suivis entre janvier 1994 et juillet 1998 au centre hospitalier de Tourcoing et sur un modèle d'histoire naturelle de la maladie de type semi-markovien, permettant de reconstruire la progression de la maladie chez un patient. Les patients

recrutés au CH de Tourcoing ont été répartis en 4 groupes principaux, eux-mêmes décomposés en sous-groupes, fonction du stade d'évolution de la maladie⁹. L'analyse a prévu le recueil spécifique de la consommation d'actes médico-techniques et de médicaments lors des séjours hospitaliers ou des hospitalisations de jour, des consultations en externe et de la réalisation d'examen en ambulatoire. Les données portant sur les traitements médicamenteux suivis par les patients en ambulatoire, difficiles à recueillir, ont été estimées sur la base d'une extrapolation à partir des traitements mis en place lors des séjours hospitaliers ou des consultations externes. La mesure et la valorisation du recours aux soins ont ainsi permis d'évaluer la moyenne et l'intervalle de confiance à 95 % du coût mensuel de la prise en charge de l'infection spécifique à chacun des 4 stades de la maladie. Le calcul du coût total de la prise en charge de l'infection par le VIH supposait l'évaluation du temps passé en moyenne par un patient dans chaque stade ; cet élément a été estimé à partir du modèle probabiliste qui a servi de base à cette analyse. Le point de vue adopté dans l'évaluation était celui de la collectivité limité aux coûts médicaux directs. Les coûts étaient exprimés en euros 2007.

Pour les patients qui n'étaient pas au stade sida (stade 1), les coûts mensuels moyens augmentaient significativement ($p < 0,0001$) au fur et à mesure de la diminution du taux de CD4 : de 661 € pour un taux de CD4 $> 500/\mu\text{l}$ à 1 229 € pour un taux de CD4 $< 50/\mu\text{l}$. Cette augmentation s'expliquait principalement par le coût des multithérapies antirétrovirales. Au stade 2 (période suivant immédiatement l'entrée dans le stade sida), l'infection opportuniste la plus génératrice de coûts était l'infection à cytomégalovirus (5 253 € par mois) ; la moins coûteuse était l'œsophagite à *Candida* (2 041 € par mois). Au stade 3 (période allant de 2 mois après la survenue d'une infection opportuniste à 1 mois avant une autre infection opportuniste ou le décès), les coûts mensuels étaient sensiblement plus faibles : de 2 041 à 5 253 € pour le stade 2 *versus* de 591 à 2 968 € pour le stade 3. Les 2 infections opportunistes les plus génératrices de coûts étaient l'infection à cytomégalovirus et l'encéphalite à *Toxoplasma gondii* (respectivement 2 574 € et 2 968 €). Tous stades confondus, les coûts mensuels moyens sont les plus élevés au stade 4 (mois précédant le décès), allant de 4 313 € (aucun antécédent d'infection par le VIH) à 19 201 € (> 30 jours après une infection opportuniste).

Sous l'hypothèse qu'à l'image de la cohorte étudiée, le taux de CD4 lors du premier contact avec le système de soins était de $378/\mu\text{l}$, le coût total non actualisé de prise en charge d'un adulte infecté par le VIH s'élevait à 358 836 €2007 en France. L'espérance de vie non actualisée était estimée à 196 mois (soit 16,4 ans). Une analyse de sensibilité a été menée afin de connaître l'impact de la variation des paramètres du modèle sur le coût total de prise en charge actualisé et non actualisé et sur l'espérance de vie des patients infectés par le VIH en France. Il s'avérait que les paramètres ayant l'influence la plus significative sur le coût du traitement étaient : l'observance des traitements médicamenteux par les patients en ambulatoire (plus le taux d'observance des patients s'écartait de l'hypothèse centrale qui considérait une observance parfaite, plus le coût total était élevé), le type de traitement antirétroviral utilisé (plus l'efficacité des multithérapies antirétrovirales utilisées était avérée [sous l'hypothèse favorable de 4 antirétroviraux « très efficaces »], plus le coût total était élevé) et l'impact du traitement antirétroviral sur le taux de CD4 (lorsque l'évolution du taux de CD4 après mise sous traitement antirétroviral s'éloignait de l'hypothèse centrale selon laquelle l'augmentation du taux de CD4 était constante, le coût total augmentait). Au total, la variation autour de l'estimation centrale du coût total de prise en charge de l'infection par le VIH en France se situait dans un intervalle compris entre - 27 % et +18 %.

⁹ (1) Aucun antécédent d'infection opportuniste classant SIDA (stade décomposé en 6 sous-groupes fonction du taux de CD4 du patient) ; (2) Episode d'infection opportuniste classant SIDA (stade décomposé selon le type d'infection opportuniste) ; (3) Antécédent d'infection opportuniste classant SIDA (stade décomposé selon le type d'infection opportuniste) ; (4) Dernier mois de vie (stade décomposé en 3 sous-groupes fonction de la cause et de la date du décès).

Les auteurs ont soulevé 4 limites à leur analyse :

- l'analyse ne reposait pas sur un échantillon aléatoire et n'était donc pas nécessairement représentative de la prise en charge sur la France entière ;
- les soins reçus par les patients en dehors du CH de Tourcoing (soins palliatifs, aide à domicile, suivi psychologique ou social) et les pertes de productivité n'étaient pas pris en compte ;
- pour les stades 2 et 4, les coûts des traitements relatifs à la période 1997/98 étaient en partie fondés sur une extrapolation des données observées sur la période 1994/98, pouvant conduire à une sous-estimation du coût total de prise en charge (la seule différence significative entre ces 2 périodes étant la diffusion après 1996 du recours aux multithérapies antirétrovirales plus efficaces et plus coûteuses) ;
- l'estimation du nombre de mois passés dans chaque stade de l'infection reposait sur une modélisation fondée sur des hypothèses influençant les résultats obtenus.

Malgré ces limites, les résultats de l'analyse de Yazdanpanah *et al.* ont mis en évidence une augmentation du coût de prise en charge des patients infectés par le VIH dès lors qu'ils entraient au stade sida. À partir de ce stade, les patients suivaient une courbe en U, présentant un coût plus élevé à l'entrée dans le stade sida et le mois qui précédait le décès. Un diagnostic plus précoce permettrait une meilleure prise en charge de l'infection par le VIH en France.

► **Coût de la prise en charge des patients en affection de longue durée (ALD) pour déficit immunitaire primitif, infection par le VIH**

Une étude de la Cnamts, portant sur plus de 6 millions de patients en ALD en 2004 (12), a été menée afin d'analyser la fréquence et le coût des ALD prises en charge à 100 % par le régime général. Les dépenses remboursées par l'Assurance maladie pour les patients en ALD et notamment en « déficit immunitaire primitif, infection par le VIH » ont été étudiées : il s'agissait de mettre en évidence le coût moyen et la dispersion, l'évolution des dépenses avec l'ancienneté de la maladie, la répartition selon les postes de dépenses. Les montants remboursés ont été calculés en moyenne annuelle pour les patients du régime général *stricto sensu* (hors sections locales mutualistes).

Entre novembre 2003 et octobre 2004, 74 149 patients étaient classés en ALD n°7 « Déficit immunitaire primitif, infection par le VIH » (cet effectif comprenait les personnes décédées au cours de la période du 1^{er} novembre 2003 au 31 octobre 2004). Le remboursement annuel moyen (ensemble des remboursements de soins, à l'exception des indemnités journalières et des pensions d'invalidité) par patient était de 12 425 €2007, dont 8 804 € étaient déclarés en rapport direct avec l'ALD. Le montant total estimé des remboursements tous régimes était de 1197 millions d'euros 2007. Les 5 % de patients les plus coûteux dans cette ALD représentaient 27,3 % des remboursements.

Ce remboursement a été décliné selon les principaux postes de coûts :

- 62,4 % des remboursements étaient liés aux dépenses de pharmacie ;
- 29,2 % des remboursements étaient liés à des hospitalisations en secteur public.
- les dépenses de biologie ne représentaient que 1,2 % des remboursements.

Les données d'ALD de 2004 ont été comparées avec celles de 1994. En 10 ans, le coût total pour l'Assurance maladie des personnes en ALD n°7 a augmenté de 12,5 % par an. L'augmentation des dépenses pour cette ALD était aussi bien due à la croissance du nombre de personnes concernées par cette ALD (+ 6,6 %) qu'à l'évolution du coût moyen des patients (+ 5,5 %) liée aux modifications importantes de thérapeutiques ayant concerné le VIH sur ces 10 années.

Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence en raison de certaines limites :

- ce type d'enquête est fondé sur des bases de données informationnelles : certaines difficultés de chaînage s'avèrent donc inévitables ;

- seuls les cas déclarés en ALD à l'Assurance Maladie ont pu être pris en compte pour l'analyse ;
- les coûts calculés correspondaient à l'ensemble des dépenses de santé remboursées par l'assurance maladie pour un patient et non strictement à des coûts par pathologie ;
- les données des sections locales mutualistes n'ont pas été prises en compte en raison d'un manque de fiabilité des données concernant l'hospitalisation publique et du fait que le régime général ne gère pas les prestations en espèces (IJ et pensions d'invalidité) pour ces patients.

2 Épidémiologie

Quelques éléments de cadrage épidémiologique sont présentés dans ce chapitre afin d'éclairer les enjeux du dépistage de l'infection par le VIH. Il ne s'agit cependant pas de réaliser un panorama exhaustif de l'épidémiologie de l'infection par le VIH en France. Dans cet objectif, on renverra le lecteur aux nombreuses publications de l'InVS sur le sujet, qui constituent une source essentielle à laquelle il est fait référence abondamment dans le présent chapitre.

2.1 Principales sources de données en France

Le rapport d'experts Yéni a réalisé en 2006 une synthèse des principales sources de données épidémiologiques sur l'infection par le VIH en France (2). Les plus importantes sont rappelées ci-dessous :

- les travaux menés au sein de l'Action coordonnée 23 « Dynamique de l'épidémie VIH/sida » initiée conjointement par l'ANRS et l'InVS ;
- les systèmes de notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH et de sida, gérés par l'InVS ;
- le dispositif de surveillance virologique mis en place par le Centre national de Référence (CNR) du VIH, parallèlement au système de notification obligatoire de l'infection par le VIH et qui permet, parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH, d'une part d'évaluer le caractère récent ou non de la contamination et d'autre part de déterminer les type et sous-type de virus ;
- la base de données hospitalières française sur l'infection par le VIH (FHDH) qui rassemble les informations cliniques des patients suivis dans 62 établissements hospitaliers répartis dans 29 des 30 centres d'informations et de soins sur l'immunodéficience humaine (CISIH) ;
- la cohorte prospective Aquitaine qui recueille des données épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques sur les patients adultes suivis au CHU de Bordeaux et dans certains centres hospitaliers généraux de la région Aquitaine depuis 1987 ;
- la cohorte Aproco/Copilote dont l'objectif est d'étudier les déterminants des effets à long terme des antirétroviraux dans le contexte de la prise en charge courante des patients ;
- l'enquête mortalité 2005 qui fournit des informations sur la répartition des causes de décès survenus en 2005 chez les adultes infectés par le VIH et les caractéristiques des personnes décédées.

2.2 Prévalence et incidence de l'infection par le VIH

2.2.1 Prévalence de l'infection par le VIH

La connaissance de la prévalence de l'infection par le VIH est essentielle dans la perspective d'une évaluation du dispositif de dépistage de l'infection dès lors qu'elle permet de mesurer l'importance du réservoir du virus dans la population. En particulier, elle inclut les personnes qui ignorent leur séropositivité en l'absence de test de dépistage.

En raison des difficultés et biais potentiels d'une mesure de la prévalence de l'infection par le VIH reposant sur un dépistage sérologique dans un échantillon représentatif de la population, les travaux menés au sein de l'Action coordonnée 23 de l'ANRS ont mis en œuvre d'autres approches méthodologiques qui sont rappelées brièvement ci-dessous (13) (14).

► **Méthodes de calcul**

Deux méthodes de calcul ont été utilisées afin d'estimer la prévalence de l'infection par le VIH en France (14) :

- la méthode directe consiste à analyser de façon conjointe les résultats d'enquêtes non représentatives dans des groupes spécifiques (hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes - HSH, usagers de drogues injectables - UDI, hommes hétérosexuels non toxicomanes, femmes non toxicomanes, hémophiles ou transfusés) à partir d'estimations de la taille de ces groupes ;
- la méthode de rétrocalcul repose sur le principe selon lequel le nombre de nouveaux cas de sida est lié au nombre de sujets infectés par le VIH après une durée d'incubation donnée. Le modèle utilisé tient compte de l'effet des traitements et de l'âge sur la durée d'incubation du sida, de l'effet de l'âge sur l'évolution de l'infection et de l'effet de la mortalité pré-sida.

► **Résultats**

La dernière estimation disponible de la prévalence de l'infection par le VIH en France, par le biais de la méthode directe, était, en 1997, de 105 800 personnes (IC 95 % [89 000 - 122 000]). En 2000, le nombre de personnes infectées par le VIH était estimé à 88 300 (IC 95 % [52 300 - 168 000]) par la méthode de rétrocalcul.

En se fondant sur l'hypothèse d'une incidence constante entre 1998 et 2006 et d'un nombre de décès stable, la prévalence de l'infection par le VIH a été estimée, fin 2006, à 137 000 selon la méthode directe (IC 95 % [100 000 - 170 000]) et 109 500 selon la méthode de rétrocalcul (IC 95 % [67 000 - 175 000]) (15).

► **Populations particulières**

Trois populations méritent une attention particulière en raison des niveaux de prévalence de l'infection par le VIH retrouvés.

Les HSH

La prévalence de l'infection par le VIH chez les HSH peut être approchée à partir des enquêtes comportementales déclaratives réalisées auprès de cette population en 2004 et 2005 (enquête Presse Gay et Baromètre Gay) (15). La proportion de répondants déclarant être séropositifs était égale à 13 % [IC 95 % : 11,8-13,9] en 2004 (enquête Presse Gay) et 14 % [IC 95 % : 12,7-15,5] en 2005 (Baromètre Gay).

Les UDI

L'enquête Coquelicot menée en 2004 a permis d'estimer la séroprévalence globale du VIH chez les UDI à 10,8 % [IC 95 % : 6,8-16,6] (15). Elle augmentait avec l'âge : de 0,3 % chez les moins de 30 ans à 17 % chez les UDI âgés de 35-39 ans et chez les 40 ans et plus.

Les migrants

Peu de données sont disponibles concernant la prévalence de l'infection par le VIH dans la population étrangère vivant en France.

En 1997, l'enquête Prevagest retrouvait un taux de prévalence de 2,2 % [IC 95 % : 1,31-3,08] chez les femmes enceintes nées en Afrique subsaharienne, huit fois plus élevé que les femmes nées en France métropolitaine (0,28 % [IC 95 % : 0,15-0,41]) (15).

Plus récemment, la prévalence de l'infection par le VIH a pu être estimée parmi les consultants des CDAG en 2004 (15). Elle était plus élevée chez les personnes originaires

d'Afrique subsaharienne (4,8 % [IC 95 % : 1,9-7,7]) et de pays autres (0,93 % [IC 95 % : 0-1,9]) que chez les Français (0,24 % [IC 95 % : 0,09-0,38]).

2.2.2 Nombre annuel de découvertes de séropositivité au VIH

Les données concernant les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH sont issues à titre principal du système de notification obligatoire de l'infection par le VIH, mis en place en mars 2003 et géré par l'InVS. Ce système de surveillance permet de décrire les caractéristiques des personnes qui découvrent leur séropositivité. Les données présentées sont celles disponibles à la date du 31 décembre 2006 (16).

► Chiffres globaux en 2006

De mars 2003 au 31 décembre 2006, 20 677 diagnostics d'infection par le VIH ont été notifiés, parmi lesquels 15 334 ont pu être classés en découvertes de séropositivité. Après application de facteurs de correction afin de tenir compte des délais de déclaration et de la sous-notification (estimée à 36 % en 2006), le nombre de découvertes de séropositivité a été estimé à 6 300 en 2006, en légère diminution par rapport à 2004 (7 000) et 2005 (6 700) (16).

► Caractéristiques des nouvelles découvertes de séropositivité et principales tendances

Les données recueillies dans le cadre du système de notification obligatoire permettent de caractériser les nouvelles découvertes de séropositivité (16).

Selon le sexe, l'âge et la nationalité

La proportion d'hommes parmi les découvertes de séropositivité a progressivement augmenté, passant de 58 % en 2003 à 64 % en 2006. Cette évolution est liée principalement à l'augmentation de la proportion d'hommes contaminés par rapports homosexuels (de 21 % en 2003 à 29 % en 2006).

L'âge moyen au moment de la découverte de l'infection par le VIH était de 37,7 ans en 2006, plus élevé chez les hommes (39,3 ans) que chez les femmes (34,9 ans). Une tendance à l'augmentation de l'âge moyen a été constatée chez les femmes (de 33 ans en 2003 à 35 ans en 2006) et chez les hommes hétérosexuels (de 40 à 42 ans) alors qu'il est resté stable chez les HSH (37 ans).

Les personnes de nationalité étrangère représentaient 37 % des découvertes de séropositivité en 2006 (56 % chez les femmes et 27 % chez les hommes). Dans 74 % des cas, leur nationalité était celle d'un pays d'Afrique subsaharienne.

Une séropositivité a été découverte chez 12 enfants en 2006 (contre 33 en 2003). Parmi les 108 enfants nés entre 1990 et 2006 chez qui une séropositivité a été découverte entre 2003 et 2006, 53 étaient nés dans un pays d'Afrique subsaharienne et 45 en France (dont 13 en Île-de-France et 9 en Guyane). Parmi ces 45 enfants nés en France, 19 avaient une mère originaire d'Afrique subsaharienne et 12 des Caraïbes. Pour 13 d'entre eux, il s'agirait d'un échec de la prévention de la transmission materno-fœtale.

Selon le mode de contamination

Parmi les personnes ayant découvert leur séropositivité en 2006, les rapports sexuels représentaient le mode principal de contamination : 48 % par rapports hétérosexuels et 29 % par rapports homosexuels. Seuls 2 % avaient été contaminés par usage de drogues injectables¹⁰.

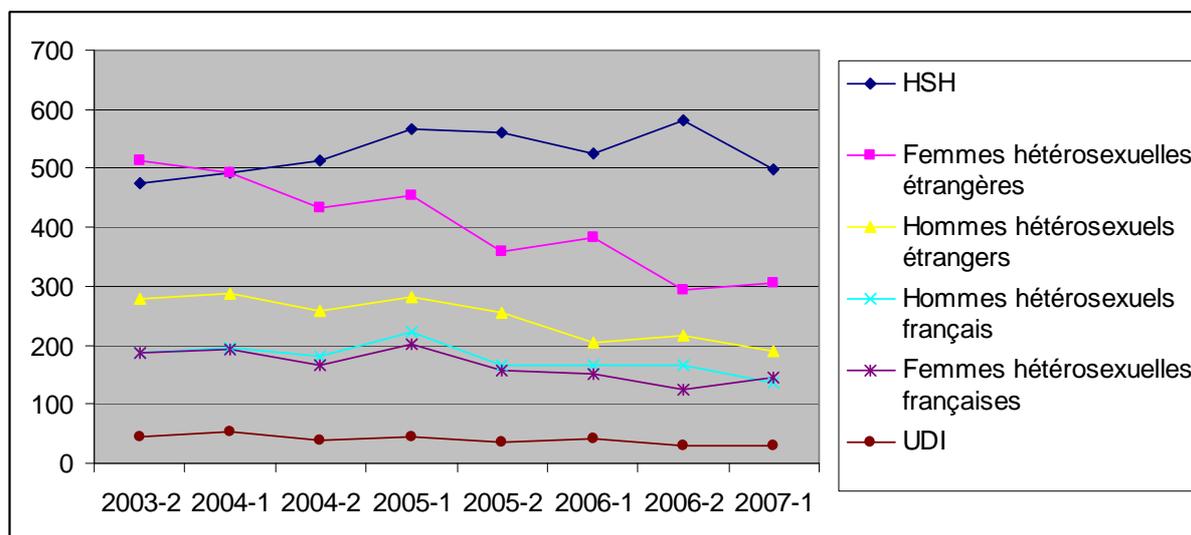
Les personnes contaminées par rapports hétérosexuels étaient en majorité des femmes (58 %) et dans 47 % des cas, des personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne.

La population des HSH demeurait en 2006 la population la plus touchée par l'infection par le VIH (511 découvertes de séropositivité pour 100 000 contre 6 pour 100 000 chez les

¹⁰ Le mode de contamination n'était pas connu dans 21 % des cas (16).

hommes hétérosexuels non usagers de drogues et 8 pour 100 000 chez les femmes). Près de 1 500 HSH découvrent chaque année leur séropositivité (soit 23 % de l'ensemble des découvertes de séropositivité sur la période 2003-2005). Les contaminations par rapports homosexuels constituent le seul mode de transmission pour lequel le nombre de diagnostics VIH a augmenté au cours des années 2003 à 2005 (figure 3).

Figure 3. Découvertes de séropositivité par mode de contamination, sexe et nationalité – 2003 à juin 2007 (source : InVS - données redressées au 30/06/2007).



Selon la répartition géographique

Le taux moyen annuel de découvertes de séropositivité était très hétérogène selon les régions. Les quatre régions les plus touchées étaient la Martinique (176 cas par million d'habitants), l'Île-de-France (224 cas par million d'habitants), la Guyane et la Guadeloupe (taux non calculés en 2006 – en 2005, 891 et 196 respectivement). Dans toutes les autres régions, les taux étaient compris entre 19 et 77 par million d'habitants.

2.3 Surveillance virologique

Le système de surveillance virologique géré par le CNR VIH fournit deux types d'informations sur les nouvelles infections par le VIH : la proportion d'infections récentes¹¹ (datant de moins de 6 mois) et les types (VIH-1 ou VIH-2), groupes et sous-types viraux (pour le VIH-1) circulant en France.

► Estimation du nombre d'infections récentes

En 2006, les résultats du test d'infection récente étaient disponibles pour 2 230 personnes (sur 2 802 découvertes de séropositivité chez les adultes, soit 80 %) (16).

La proportion d'infections récentes était estimée à 23,6 % (IC 95 % [22,8 - 25,4]). Elle était plus élevée chez les hommes (28 % vs 15 % chez les femmes), chez les personnes âgées de moins de 40 ans, chez les personnes contaminées par rapports homosexuels (41 % vs 17 % en cas de contamination par rapports hétérosexuels) et chez les personnes de nationalité française (35 % vs 8 % chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne).

¹¹ Au moyen d'un test d'infection récente fondé sur la cinétique d'apparition des différents anticorps après l'infection par le VIH, dit « *de sensibilité atténuée* » (2).

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où ils ne reflètent pas seulement la dynamique de l'épidémie mais aussi les pratiques de dépistage au sein des différents groupes de transmission (2).

► Sérotypage

Le type de virus (VIH-1 ou VIH-2) a pu être déterminé pour l'ensemble des découvertes de séropositivité en 2006 (n = 2 802) (16). La proportion d'infections à VIH-2 était estimée à 2,0 % (IC 95 % [1,5 - 2,6]), dont 0,1 % de co-infections VIH-1/VIH-2. Elle est restée stable depuis 2003.

Parmi les infections à VIH-1, le groupe viral a été déterminé dans 2 106 cas (16). Une seule infection par le groupe O a été identifiée en 2006¹². Parmi les 1988 infections par un VIH-1 du groupe M, les sous-types non-B représentaient 41,8 % des cas (IC 95 % [39,6 - 44,0])¹³. Cette proportion variait significativement selon le sexe, l'âge, le mode de contamination et la nationalité : elle était plus élevée chez les femmes (59 % vs 32 % chez les hommes), diminuait avec l'âge, était plus élevée en cas de contamination hétérosexuelle (56 % vs 16 % chez les HSH), et chez les personnes originaires d'Afrique sub-saharienne (75 % vs 23 % chez les personnes de nationalité française). Les variants apparentés à la forme CRF02-AG constituaient environ la moitié des souches non-B (2).

2.4 Morbi-mortalité

Les données de morbidité et de mortalité présentées sont issues du système de notification obligatoire du sida, de la base de données hospitalières française FHDH, de la cohorte Aquitaine et de l'enquête mortalité 2005. Elles révèlent une amélioration importante de la survie dans les cas d'infection par le VIH et de sida, même si un excès de mortalité persiste en cas de prise en charge tardive (2).

► Morbidité

Nombre de nouveaux cas de sida

Au 31 décembre 2006, 62 059 cas de sida ont été notifiés depuis le début de l'épidémie (16). La diminution du nombre de nouveaux cas de sida se poursuit depuis 1997 et s'est même accentuée en 2006. En tenant compte des délais de déclaration, un total de 1 022 nouveaux cas de sida a été notifié en 2006 (2 294 en 1997 et 1 465 en 2003).

Les femmes représentaient 32 % des personnes concernées par les nouveaux diagnostics de sida en 2006. Cette proportion atteignait 55 % chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne.

L'âge moyen au diagnostic de sida était de 41,5 ans en 2006 (38,6 ans chez les femmes et 42,8 ans chez les hommes).

Les personnes contaminées par rapports hétérosexuels représentaient 52 % des nouveaux diagnostics de sida en 2006, les hommes contaminés par rapports homosexuels 22 % et les personnes contaminées par usage de drogues injectables 8 %.

Morbidité générale des patients infectés par le VIH

Le suivi des patients inclus dans la cohorte Aquitaine a fourni des données portant sur la répartition des événements morbides sévères (événements cliniques ayant entraîné une hospitalisation ou un décès) et leur évolution entre 2000 et 2004 (2).

Un total de 1 854 hospitalisations ont été recensées entre 2000 et 2004, concernant 1 186 des 3 863 patients suivis sur la même période. Le taux d'hospitalisation a diminué de 173 à 91 pour 1 000 patients entre 2000 et 2004. Les principaux événements morbides

¹² En 2003-2004, 11 infections par le groupe O avaient été identifiées (dont 2 co-infections O/M) (15).

¹³ La proportion des sous-types non-B a diminué significativement entre 2003 (50 %) et 2005 (41 %) et s'est stabilisée en 2006 (16).

sévères étaient représentés par les infections bactériennes, les affections classant sida, les affections psychiatriques, vasculaires, digestives, les infections virales et des cancers non classant sida. Au cours de la période d'étude, le taux d'incidence des hospitalisations pour des événements classant sida a connu une diminution, passant de 60 à 20 pour 1 000 patients-années. En revanche, l'incidence des hospitalisations liées à des pathologies cardio-vasculaires ou à des cancers non classant sida est restée stable.

► Mortalité

Survie après le diagnostic de sida

Les résultats publiés par l'InVS à partir de l'analyse de tous les cas de sida diagnostiqués chez des sujets âgés de 15 ans et plus dans 12 services hospitaliers parisiens entre 1994 et 2001 et ceux issus de la base de données hospitalières française pour la période 1993-2000 confirment l'amélioration de la survie des patients après le diagnostic de sida (16,17).

Parmi les 4 158 patients inclus dans l'étude menée par l'InVS, les probabilités cumulées de survie à 5 ans sont passées de 44,0 % (IC 95 % [41,9 - 46,1]) pour la période de diagnostic pré-multithérapies antirétrovirales à 75,6 % (IC 95 % [73,2 - 77,8]) en cas de diagnostic porté après 1996 (17). La médiane de survie des sujets au stade Sida qui était de 31,9 mois (IC 95 % [28,4 - 39,7]) avant 1996 n'a pu être estimée après. Enfin, le risque relatif de décès était 5 fois moins important pour les sujets suivis au cours de la période d'utilisation récente des multithérapies antirétrovirales en comparaison de ceux suivis au cours de la période de monothérapie.

Une analyse de la survie après le sida comparant les cas diagnostiqués entre 1993 et 1995 et entre 1998 et 2000 a été réalisée à partir de la base de données hospitalières française FHDH (16). La probabilité de décès lié au sida à 5 ans est passée de 40 % (IC 95 % [38 - 41]) pour la période 1993-1995 à 11 % (IC 95 % [10 - 12]) pour 1998-2000. Cette diminution a concerné également la probabilité de décès à 5 ans d'une cause non liée au sida (de 20 % en 1993-1995 à 12 % en 1998-2000).

Survie chez les patients en succès thérapeutique

Les taux de mortalité ont également été comparés chez des personnes infectées par le VIH et bénéficiant d'une multithérapie antirétrovirale en fonction des taux de CD4 et dans la population générale. Parmi les 2 435 adultes inclus dans les cohortes Aproco et Aquitaine et ayant initié un traitement antirétroviral comprenant un inhibiteur de protéase entre 1997 et 1999 (médiane de suivi de 6,8 ans), l'indice comparatif de mortalité (ICM), calculé en référence au taux de mortalité de la population française de 2002, était estimé à 7,0 (IC 95 % [6,2 - 7,8]) (18). Cependant durant les 5 402 personnes-années passées avec un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$, la mortalité rejoignait le niveau de la population générale au bout de la 6^e année après l'initiation de la multithérapie (ICM = 0,5 – IC 95 % [0,1 - 1,6]).

Données de mortalité en cas de prise en charge tardive

Enfin, l'impact sur la mortalité d'une prise en charge tardive (définie comme un diagnostic d'infection par le VIH au stade sida et/ou avec un taux de CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$) a été évalué à partir des données de la FHDH pour les patients inclus entre 1997 et 2005 (16). Le risque relatif de décès associé à une prise en charge tardive a été estimé à 13,2 pendant les 6 premiers mois après l'inclusion dans la base de données et restait significativement supérieur à 1 pendant les 4 premières années après la prise en charge, en comparaison avec les sujets pris en charge moins tardivement.

Causes de décès chez les personnes infectées par le VIH

L'enquête mortalité 2005, dont l'objectif était de décrire la répartition des causes de décès des adultes infectés par le VIH en France en 2005 et leur évolution depuis la précédente

enquête en 2000, a mis en évidence une diversification de la mortalité chez les personnes infectées par le VIH (19).

Sur l'année 2005, pour les 912 décès documentés par 337 services participants au 10 novembre 2006, les principales causes initiales de décès étaient réparties de la façon suivante : le sida (37 % vs 47 % en 2000), les cancers non classant sida et non liés aux hépatites (17 % vs 11 %), les atteintes hépatiques virales ou non (15 % vs. 13 %), les atteintes cardio-vasculaires (9% vs. 7%), les infections non classant Sida (5 % vs 7 %) et le suicide (5 % vs 4 %).

Au total, quelques grandes évolutions caractérisent l'épidémiologie récente de l'infection par le VIH en France (15) :

- ▶ l'augmentation des pratiques sexuelles à risque chez les HSH ;
- ▶ la diminution du nombre d'UDI nouvellement infectés par le VIH ;
- ▶ l'augmentation du nombre de personnes d'Afrique subsaharienne infectées par le VIH ;
- ▶ une féminisation lente de l'infection par le VIH.

Par ailleurs, les caractéristiques épidémiologiques de l'infection par le VIH en Guyane placent ce département français d'Amérique dans une situation d'épidémie généralisée.

3 Tests de dépistage et diagnostic biologique de l'infection par le VIH

Le diagnostic biologique de l'infection par le VIH chez l'adulte repose à titre principal sur la détection des anticorps dirigés contre les antigènes du virus. Il existe d'autres méthodes de détection dite directe, qui seront plus rapidement présentées.

3.1 Méthodes de détection indirecte

Les techniques de détection des anticorps anti-VIH peuvent être classées en deux catégories : les tests de dépistage conçus pour détecter tous les individus présentant une infection par le VIH ; les tests de confirmation permettant de déterminer l'exactitude des résultats (20). Alors que les tests de dépistage sont très sensibles, les techniques de confirmation possèdent, quant à elles, une excellente spécificité.

3.1.1 Techniques de dépistage des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2

Le dépistage des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 s'effectue le plus souvent au moyen de tests dits EIA¹⁴ ou ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) utilisant comme antigènes des lysats viraux, des protéines recombinantes ou des peptides synthétiques. Des tests de dépistage rapide ont également été développés. Les tests de dépistage sont dits mixtes dès lors qu'ils permettent la détection des anticorps dirigés contre le VIH-1 et contre le VIH-2¹⁵.

▶ Les tests ELISA automatisables

Les techniques ELISA de dépistage des anticorps anti-VIH présentent un certain nombre de qualités (en termes de performances, de facilité d'emploi, d'automatisation) qui expliquent

¹⁴ Le terme EIA (*Enzyme immunoassay*) est un terme plus générique que le terme ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*). C'est ce 2^{ème} terme qui est couramment employé dans le présent document.

¹⁵ C'est le cas actuellement de tous les réactifs sur le marché.

leur large diffusion. Elles ont bénéficié également de différents progrès à l'origine d'une amélioration de leurs performances intrinsèques.

Les différents formats

Quatre formats de tests EIA peuvent être distingués (20) :

- Les tests EIA indirects : la fixation des anticorps de l'individu sur les antigènes du kit est révélée par une antiglobuline humaine anti-IgG marquée par une enzyme. Il s'agit de tests peu sensibles aux variations des épitopes des variants du VIH mais qui manquent parfois de sensibilité au cours de la primo-infection et dont la spécificité peut être en retrait par rapport aux tests plus récents.
- Les tests EIA « sandwich » : la révélation de la réaction antigène – anticorps anti-VIH repose sur l'utilisation d'un antigène marqué qui se fixe sur les sites anticorps restés libres. Il s'agit des tests affichant les meilleures performances au cours de la phase de séroconversion. Ils peuvent cependant parfois être pris en défaut par certains variants comme le VIH-1 groupe O ou certains sous-types non-B au cours de la primo-infection.
- Les tests EIA par immunocapture : la liaison entre les immunoglobulines du sujet et les antiglobulines se fait par leur extrémité Fc. Elle est révélée par des antigènes marqués qui se fixent sur les sites Fab des anticorps restés libres. Ces tests peuvent détecter des anticorps même en cas de forte dilution dans des milieux comme la salive ou l'urine.
- Les tests EIA par compétition : ils utilisent la différence d'affinité pour un antigène entre les anticorps anti-VIH du sujet et un anticorps anti-VIH marqué par une enzyme. Ces tests hautement spécifiques ne peuvent détecter que des anticorps dirigés contre les VIH-1 du groupe M.

Les différentes générations

L'évolution des composantes antigéniques et des formats des tests ELISA permet de distinguer quatre générations (20) :

- Les tests ELISA de 1^{re} génération : ils reposaient sur l'utilisation de lysats viraux comme antigènes, préparés à partir de cultures virales issues de cellules T humaines, à l'origine de possibles réactions croisées.
- Les tests ELISA de 2^e génération : les lysats viraux ont été remplacés par des peptides synthétiques ou des protéines recombinantes, ce qui a permis d'améliorer la sensibilité et la spécificité de ces tests.
- Les tests ELISA de 3^e génération : ils reposent sur l'utilisation de protéines recombinantes ou synthétiques encore plus spécifiques ainsi que sur un format « sandwich ». Ils détectent toutes les classes d'immunoglobulines, y compris les IgM.
- Les tests ELISA de 4^e génération ou tests combinés : ils ont été conçus pour détecter les anticorps anti-VIH et l'antigène p24 de façon simultanée, améliorant ainsi la sensibilité au cours de la phase de séroconversion¹⁶.

Actuellement le temps de réalisation d'un test ELISA est de 20 minutes (pour les tests automatisés) à 2 heures.

► Les tests de dépistage rapide

Les tests de dépistage rapide (TDR) ont fait l'objet de développements dans le cadre du dépistage de l'infection par le VIH, en marge des tests ELISA, depuis le début des années 1990.

Définition

Selon la Décision de la Commission européenne du 7 mai 2002 portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, un TDR est défini

¹⁶ Cependant, la sensibilité des premiers tests de 4^e génération était inférieure à celle des tests de détection des anticorps et de détection de l'antigène p24 considérés séparément.

comme « un test pouvant uniquement être réalisé séparément ou pour une série limitée et conçu pour donner un résultat rapide lorsqu'il est pratiqué auprès du patient ».

Il s'agit ainsi de tests unitaires, à lecture subjective, de réalisation simple et fournissant un résultat en 30 minutes généralement.

Principales caractéristiques

L'utilisation des TDR n'implique qu'un nombre réduit d'étapes, ne nécessite pas d'instrumentation autre que celle incluse dans le kit et peut être confiée à des personnes ayant une expertise technique limitée (21). Par ailleurs, la plupart des TDR disposent d'un processus de contrôle interne (en général sous la forme d'un anticorps dirigé contre une IgG humaine) permettant d'assurer la validation du processus de réalisation du test.

La plupart des TDR les plus récents permettent de détecter une infection par le VIH-1 ou le VIH-2. Certains tests peuvent aussi différencier les deux types de virus. En revanche, les TDR ne détectent pas l'Ag p24.

Principaux formats

Il existe trois formats principaux de TDR (22) :

- ▶ Tests par agglutination : une réaction d'agglutination se produit lorsque les anticorps anti-VIH contenus dans l'échantillon se mêlent aux particules de latex recouvertes d'antigènes du VIH. Ces tests donnent en général des résultats en 10 à 60 minutes. Ils ont été conçus pour une utilisation avec du sérum ou du plasma, plus rarement du sang total.
- ▶ Tests par immunofiltration : ils reposent sur une technique de capture en phase solide impliquant l'immobilisation des antigènes du VIH sur une membrane poreuse. Après passage de l'échantillon à travers la membrane et utilisation d'un réactif de révélation, une ligne ou un point se forme sur celle-ci en cas de présence des anticorps anti-VIH. Ces tests, dont la réalisation nécessite plusieurs étapes, fournissent des résultats en 5 à 15 minutes. Ils ont été conçus pour une utilisation avec du sérum ou du plasma, plus rarement du sang total.
- ▶ Tests immunochromatographiques : il s'agit des TDR le plus récemment développés, incorporant à la fois l'antigène et le réactif de révélation sur une bandelette de nitrocellulose. Ils ne nécessitent en général qu'une seule étape. Une réaction positive se traduit par l'apparition d'une ligne aux deux sites de contrôle et de test, une réaction négative par la formation d'une ligne au seul site de contrôle. Les résultats sont obtenus en 20 minutes ou moins. La plupart de ces tests peuvent être utilisés avec du sérum, du plasma ou du sang total, certains avec du liquide oro-mucosal (salive).

3.1.2 Techniques de confirmation

La plupart des algorithmes de diagnostic biologique de l'infection par le VIH prévoient l'utilisation d'un test de confirmation hautement spécifique en cas de résultat réactif du ou des tests de dépistage. Ces techniques de confirmation dont l'objectif est d'éliminer les résultats faussement positifs sont plus coûteuses et plus lourdes à mettre en œuvre que les techniques de dépistage. Le test le plus couramment employé dans cette circonstance est le *Western blot*.

▶ Le *Western blot*

La technique du *Western blot* (WB) est souvent considérée comme la méthode de confirmation de référence. L'interprétation du résultat produit peut toutefois se révéler délicate.

Principes

Il s'agit d'une technique de transfert sur nitrocellulose, après migration électrophorétique en gel de polyacrylamide, de protéines d'un lysat viral VIH-1 ou VIH-2. Sur la bandelette de WB, différentes protéines constitutives du virus seront reconnues par des anticorps spécifiques anti-VIH1 ou anti-VIH2. Elles forment des bandes situées en des endroits particuliers de la

bandelette, révélées par une réaction immuno-enzymatique. Certains WB VIH-1 contiennent un peptide synthétique VIH-2.

Le WB est réalisé le plus souvent sur sérum. Il existe cependant des WB sur fluide oral (non disponibles en France).

Critères d'interprétation

Le type de profil (combinaison et intensité des bandes présentes) permet de déterminer si un individu est considéré comme séropositif. Des critères d'interprétation des résultats du WB ont été définis au niveau international par l'OMS et les CDC et en France par l'Anaes (6) (cf. annexe 2).

Selon les recommandations de l'Anaes, pour le VIH-1, la présence d'au minimum deux anticorps anti-enveloppe (anti-gp160, gp120, gp41) associés à au moins un anticorps anti-protéine interne du virus (anti-p24, p55, p17, p68, p34) est indispensable pour considérer un sérum comme certainement positif (6). La positivité sera probable si un anticorps anti-p24 et un anticorps anti-gp160 sont retrouvés ou si deux anticorps anti-enveloppe (anti-gp160 et anti-gp120) sont identifiés. Un résultat sera considéré comme négatif en l'absence de toute bande ou en cas d'anticorps anti-p17 isolé.

► Les autres techniques

D'autres techniques de confirmation sont plus rarement utilisées. Il s'agit des immunoblots (IB) : ils font appel aux mêmes principes que le WB mais utilisent différentes protéines recombinantes ou des peptides de synthèse qui sont déposés directement sur des bandelettes de Nylon ou de nitrocellulose.

3.2 Méthodes de détection directe

Ces techniques reposent sur la mise en évidence du virus, de ses composants ou de son génome. Elles sont utilisées de façon très accessoire par rapport aux tests sérologiques de détection des anticorps dans le cadre du dépistage.

3.2.1 Culture virale

L'isolement du virus peut être réalisé *in vitro* par coculture des cellules mononucléées du sujet infecté avec des cellules mononucléées issues de donneurs sains (6). La détection d'une activité enzymatique de transcriptase inverse ou de l'Ag p24 dans le surnageant de culture signe la présence du VIH-1 ou du VIH-2. Les résultats sont obtenus dans un délai de 10 à 30 jours.

Cette technique est très coûteuse et implique une charge de travail importante. Son utilisation est réservée à des laboratoires spécifiquement équipés disposant de locaux en conformité avec les normes de sécurité imposées par ce type d'activités.

3.2.2 Détection de l'antigène p24

La recherche de l'Ag p24 peut être réalisée par des techniques ELISA de mise en œuvre aisée (6).

L'Ag p24 peut atteindre des titres élevés dans la phase aiguë de primo-infection avant la séroconversion¹⁷. Les taux diminuent par la suite.

Les difficultés de détection de l'Ag p24 ont été associées, pour une part, à la formation de complexes antigène – anticorps dans le sérum des sujets. Certaines méthodes permettant de dissocier ces complexes ont permis d'améliorer la capacité de détection de l'Ag p24. Cependant, l'utilisation des techniques de détection de l'Ag p24 a été supplantée par le recours aux méthodes de diagnostic moléculaire dans les pays développés (23). En effet, leur sensibilité est inférieure à celle des techniques de détection de l'ARN viral.

¹⁷ L'Ag p24 peut cependant être négatif dans les primo-infections.

3.2.3 Détection de l'ARN et de l'ADN viral

Différentes techniques de biologie moléculaire permettent de détecter les acides nucléiques viraux (24).

L'amplification génique (PCR - *polymerase chain reaction* - ou amplification multi-enzymatique de type NASBA) peut être utilisée pour la détection de l'ADN proviral et, après une étape supplémentaire de transcription inverse, pour celle de l'ARN génomique contenu dans les particules virales. Elle comporte cependant certaines limitations techniques : risque de faux positifs liés aux contaminations par l'ADN amplifié en cours de manipulation, risque de faux négatifs en raison de la variabilité du génome viral.

Une technique d'hybridation amplifiée sans amplification génique, au moyen de sondes ramifiées (« ADN branché »), a également été développée. Elle comporte néanmoins un risque plus élevé de faux positifs.

Les techniques d'amplification génique peuvent être utilisées pour la détection de l'ARN viral plasmatique dans la phase de primo-infection. Cependant leurs performances intrinsèques restent inférieures à celles des tests sérologiques dans le cadre du dépistage de l'infection par le VIH. De plus, certains obstacles techniques concernant l'automatisation des processus d'extraction de l'acide nucléique sur un effectif important d'échantillons, l'amplification des souches de VIH-2 et de VIH-1 du groupe O ou la variabilité des limites de détection de l'acide nucléique selon les échantillons en limitent l'utilisation pour le dépistage (23).

Ces techniques peuvent également être utilisées pour détecter l'ADN proviral du VIH-1 ou du VIH-2, dans le cadre d'indications particulières : profils sérologiques équivoques faisant suspecter un variant viral¹⁸ ou nécessité d'effectuer un diagnostic après un traitement antirétroviral institué précocement après le contage¹⁹ (6).

3.2.4 Quantification virale

Les techniques d'amplification génique et d'hybridation amplifiée peuvent également être utilisées à des fins quantitatives pour estimer le niveau de réplication virale dans l'organisme. Cette quantification peut concerner le virus libre plasmatique (mesure de l'ARN viral ou charge virale) ou le virus intégré dans les cellules sanguines mononucléées (mesure de l'ADN proviral) : la mesure de la charge virale reflète essentiellement la multiplication active du virus dans l'organisme alors que la quantification de l'ADN proviral représenterait la capacité de chaque individu à produire du virus (3).

Les techniques de quantification de l'ARN viral plasmatique sont utilisées à grande échelle pour le suivi des personnes infectées depuis la mise sur le marché de trousse agrées.

4 Le dépistage de l'infection par le VIH en France

4.1 Les principes du dépistage en France et leur évolution

L'apparition en 1985 des premiers tests de sérodiagnostic de l'infection par le VIH a permis la mise en place en France et dans les pays développés de stratégies de dépistage. Cependant les caractéristiques particulières de l'infection par le VIH, son pronostic initial et les possibilités thérapeutiques dans un premier temps limitées ont contribué à fonder le système mis en place sur des principes spécifiques, largement dérogoratoires par rapport au cadre habituel de la lutte contre les maladies transmissibles.

¹⁸ En raison d'un nombre plus élevé de régions amplifiables que pour l'ARN viral.

¹⁹ L'intérêt de la détection de l'ADN par rapport à celle de l'ARN a été démontré dans le cas d'un traitement curatif précoce (mais non d'un traitement préventif).

4.1.1 Les origines du dispositif de dépistage en France

Dans un contexte marqué par les premiers échos de l'affaire dite « du sang contaminé » et afin de prévenir la transmission du VIH aux receveurs de produits sanguins, de tissus ou d'organes, le dépistage de l'infection par le VIH a été rendu obligatoire pour les dons de sang à partir du 1^{er} août 1985²⁰ et pour les dons d'organes à partir du 1^{er} juin 1987²¹. Pour toute autre circonstance, les pouvoirs publics se sont prononcés, à l'issue d'un débat public particulièrement intense²², contre toute pratique de dépistage obligatoire ou même systématique (en dehors de l'examen prénuptial et du suivi de grossesse). Ainsi, divers textes réglementaires se sont opposés au dépistage systématique en milieu de soins spécialisés pour toxicomanes, en milieu pénitentiaire, dans l'armée, dans la fonction publique. De même, une circulaire DGS/PGE/1C du 28 octobre 1987 a exclu « *la généralisation du test à l'ensemble des malades* » hospitalisés dans les établissements de santé²³.

Le dépistage de l'infection par le VIH a été conçu en France comme un acte médico-social et éducatif visant à responsabiliser la personne par rapport aux comportements à risque par une démarche d'information et de conseil personnalisée. Il a été défini comme un acte diagnostique individuel plus que comme une intervention de santé publique à visée préventive.

Cette conception du dépistage de l'infection à VIH était alors conforme aux principes généraux de santé publique en matière de dépistage dès lors qu'il ne s'accompagnait d'aucun bénéfice individuel pour la personne dépistée (en l'absence de traitements d'efficacité démontrée). Cela justifiait également pleinement l'importance accordée à la pratique du counseling avant et après le test de dépistage.

4.1.2 Les principes

Plusieurs principes ont fondé le système de dépistage de l'infection à VIH en France comme dans la plupart des pays développés :

- nécessité d'un consentement éclairé clairement exprimé ;
- insistance sur le respect de la confidentialité ;
- importance du principe de volontariat et de la responsabilisation individuelle dans la démarche de dépistage ;
- rôle essentiel du counseling.

Ces principes illustrent ce que certains ont qualifié « d'exceptionnalisme » du VIH/Sida, c'est-à-dire une approche largement dérogeant du cadre général du contrôle des maladies transmissibles, très protectrice des droits de l'individu (26). Deux traits peuvent ainsi caractériser le modèle de la politique de lutte contre l'infection par le VIH (25) : un recours exclusif, en matière de prévention, à l'information plutôt qu'à la contrainte ; un souci très marqué pour les droits des personnes atteintes ou à risque pour le VIH.

²⁰ Arrêté du 23 juillet 1985 modifiant l'arrêté du 17 mai 1976 relatif aux prélèvements de sang paru au *Journal officiel* du 24 juillet 1985.

²¹ Circulaire DGS/3B/498 du 1^{er} juin 1987 relative au dépistage systématique des anticorps anti-VIH chez les donneurs d'organes.

²² Sur l'historique de ce débat autour du dépistage de l'infection par le VIH en France, on pourra se reporter à la thèse soutenue par M. Heard (25).

²³ Circulaire DGS/PGE/1C du 28 octobre 1987 relative au dépistage du virus de l'immunodéficience humaine auprès des malades hospitalisés.

Confidentialité, secret médical et consentement éclairé au dépistage

Dans son avis n° 14 du 16 décembre 1998, le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) a rappelé les conditions éthiques du dépistage de l'infection par le VIH. Il a insisté notamment sur l'importance :

- d'une part de l'information, du conseil et du consentement éclairé au dépistage, conditions d'efficacité d'une politique de prévention reposant sur la modification des comportements ;
- d'autre part de la règle du secret médical et de la confidentialité, étant donné le risque d'atteinte à la vie privée de la personne liée à la révélation de l'infection par le VIH à l'entourage.

Ces exigences ne sont pas seulement de nature éthique, elles sont aussi de nature juridique.

Une seule exception à la règle générale du consentement éclairé a été admise par le Conseil national du sida (CNS) dans son avis du 22 octobre 2000. Elle concerne le cas d'un accident d'exposition au sang (AES) avec impossibilité pour le patient de répondre à une proposition de test en raison de sa situation médicale (états de coma ou de perte de conscience prolongée). Lorsque l'urgence d'un traitement prophylactique pour le soignant exposé est établie, le consentement du patient peut alors ne pas être requis dans l'intérêt du professionnel victime de l'AES. Le CNS a toutefois précisé le caractère exceptionnel de cette dérogation à la règle générale du consentement éclairé au dépistage et édicté trois principes à respecter :

- la prescription du test du patient source par un médecin nécessairement distinct du soignant victime de l'AES ;
- la délivrance du résultat du test au patient source dans le cadre d'un entretien médical ;
- en cas de résultat positif, la mise à disposition du patient source de toute information sur la prise en charge médico-sociale et une proposition de prise en charge.

L'article 16-3 du Code civil prévoit par ailleurs qu'il « *ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui. Le consentement de l'intéressé doit être recueilli préalablement hors le cas où son état rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle il n'est pas à même de consentir* »²⁴.

4.1.3 Les raisons de « l'exceptionnalisme »

Cette approche spécifique du dépistage de l'infection à VIH a été initialement justifiée par un certain nombre de caractéristiques de cette pathologie (26,27) :

- les risques de stigmatisation et de discrimination à l'encontre des personnes vivant avec le VIH/sida ;

²⁴ Livre I^{er} : Des personnes ; Titre I^{er} : Des droits civils ; Chapitre II : Du respect du corps humain.

- les bénéfices individuels limités du dépistage en l'absence de traitement efficace ;
- les spécificités des groupes de populations particulièrement touchés par l'infection.

Derrière cette approche, émergeait la volonté de solliciter une coopération active des personnes infectées par le VIH à l'effort collectif de prévention (25). La lutte contre la discrimination a été conçue, dans cette perspective, comme une mesure de prophylaxie de l'épidémie. Le paradigme cognitif sur lequel se fonde ce modèle reposait sur l'argument selon lequel l'efficacité de l'action publique en matière de lutte contre l'infection par le VIH dépendait de la modification volontaire des comportements des personnes infectées et appartenant aux groupes à risque.

4.2 Les objectifs du dépistage

Deux objectifs principaux peuvent être assignés au dépistage de l'infection à VIH :

- au niveau individuel, permettre la mise en œuvre précoce d'interventions thérapeutiques ou prophylactiques et favoriser des comportements de prévention ;
- au niveau collectif, limiter la propagation de l'épidémie par la responsabilisation des personnes porteuses du VIH dont on peut espérer une modification des comportements à risque.

Ces objectifs généraux peuvent être déclinés au niveau opérationnel.

Rotheram-Borus *et al.* ont ainsi proposé cinq objectifs à atteindre pour un dépistage efficace (28) :

- accroître le nombre de personnes à haut risque qui sont dépistées ;
- diminuer le délai entre la contamination et la détection de l'infection ;
- augmenter l'acceptabilité du dépistage ;
- augmenter la proportion de personnes testées recevant leurs résultats ;
- augmenter la proportion de personnes dépistées positives qui bénéficient d'une prise en charge.

Dès lors, plusieurs indicateurs peuvent se révéler particulièrement intéressants pour apprécier l'atteinte des objectifs du dépistage de l'infection par le VIH : le taux de personnes dépistées, le taux de personnes contaminées de façon récente dépistées, le taux d'acceptation du test de dépistage, la proportion de personnes testées recevant leurs résultats et la proportion de personnes dépistées positives qui bénéficient d'une prise en charge.

4.3 La réglementation actuelle du dépistage

Actuellement l'encadrement réglementaire du dépistage de l'infection par le VIH en France concerne les modalités du diagnostic biologique, les stratégies spécifiques dans certaines sous-populations et le dispositif de dépistage anonyme et gratuit.

4.3.1 Modalités du diagnostic biologique de l'infection par le VIH

Le dépistage des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 repose depuis 1985 à titre principal sur l'utilisation de tests ELISA avec confirmation par une technique de type *Western Blot*.

L'Anaes s'est prononcée en janvier 2000 sur les stratégies de diagnostic biologique de l'infection par le VIH chez les sujets âgés de plus de 18 mois (à l'exception des donneurs de sang, d'organes ou de tissus) (6). Les recommandations élaborées n'ont pas modifié les modalités principales du sérodiagnostic :

- L'analyse de dépistage des anticorps anti-VIH doit comporter deux techniques de dépistage mixte (capables de détecter à la fois les anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2), dont l'une est obligatoirement un ELISA.

- Toute analyse de dépistage positive doit être complétée par une analyse de confirmation par *Western blot* ou immunoblot ; la séropositivité n'est établie que lorsque le résultat de l'analyse de confirmation est positif.
- Si l'analyse de dépistage est positive, il est recommandé de réaliser l'analyse de confirmation sur le même prélèvement.
- Cependant, en cas de positivité de l'analyse de confirmation, un second prélèvement doit impérativement être effectué pour éliminer une erreur accidentelle ; seul un résultat positif sur le second prélèvement permet d'affirmer définitivement l'infection à VIH.

La réglementation la plus récente reprend ces conclusions. Ainsi selon l'arrêté du 28 avril 2003 fixant les conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dépistage et de confirmation des anticorps anti-VIH1 et 2 et des anticorps anti-HTLV1 et II :

- « *Tout laboratoire public et privé effectuant des analyses de biologie médicale (...), pour le dépistage des anticorps anti-VIH1 et 2, doit analyser isolément le sérum ou le plasma de chaque individu en utilisant deux réactifs mixtes (VIH1 et 2) différents revêtus du marquage CE, dont au moins un réactif utilisant une technique ELISA mixte* » ;
- « *En cas de positivité ou de discordance des résultats de ce test de dépistage, une analyse de confirmation par Western Blot ou Immuno Blot doit être réalisée à l'initiative du biologiste sur le même prélèvement* » ;
- « *La présence des anticorps anti-VIH1 et 2 chez un individu ne sera validée qu'après avoir effectué un test de dépistage dans les conditions décrites au premier alinéa sur un second prélèvement* ».

Par ailleurs, selon l'Anaes, dans le cas d'une exposition possible au VIH datant de moins de 3 mois, la stratégie recommandée comporte une recherche des anticorps anti-VIH selon les modalités précédemment décrites dès la première consultation, répétée entre 3 et 6 semaines puis 3 mois après l'exposition (ou la fin du traitement en cas de traitement antirétroviral prophylactique) (6).

Enfin, l'arrêté du 1^{er} août 2007 fixant les modalités de suivi sérologique des personnes victimes d'accidents de travail entraînant un risque de contamination par le virus de l'immunodéficience humaine prévoit la réalisation de deux tests de dépistage, soit aux 1^{er} et 3^e mois à compter de la date de l'accident en l'absence de traitement prophylactique, soit aux 2^e et 4^e mois si la personne bénéficie d'une prophylaxie²⁵. La recherche des anticorps anti-VIH 6 mois après l'exposition supposée imposée par l'arrêté du 18 janvier 1993 n'est plus nécessaire.

4.3.2 Les stratégies spécifiques de dépistage

Si des recommandations de pratique clinique ont été élaborées en matière de diagnostic biologique de l'infection à VIH, aucun travail de ce type n'a été réalisé en matière de stratégies de dépistage. Ces dernières ont fait l'objet d'un encadrement réglementaire distinguant trois situations (2) : dépistage obligatoire, dépistage systématique et dépistage volontaire.

► Le dépistage obligatoire

L'obligation de dépistage, parce qu'elle peut être assortie d'une sanction, requiert une décision législative ou réglementaire. On peut distinguer trois stratégies possibles de dépistage obligatoire (25) : le dépistage obligatoire généralisé à l'ensemble de la population, le dépistage ciblé sur certains groupes, le dépistage ciblé sur certaines situations de transmission.

²⁵ Selon le chapitre 16 du barème d'invalidité en matière d'accidents du travail, pour que la séroconversion puisse être rattachée à l'accident, il est nécessaire qu'avant le 8^e jour qui a suivi celui-ci, une sérologie négative ait été constatée.

En France, le dépistage obligatoire de l'infection par le VIH concerne uniquement les dons de sang (depuis 1985²⁶) ou de tissus et d'organes (depuis 1987²⁷), la procréation médicalement assistée ainsi que les militaires en missions hors de France.

► Le dépistage systématique

Le dépistage systématique se distingue du dépistage obligatoire en ce que, bien que proposé systématiquement dans certaines situations définies, il reste soumis au consentement de la personne. Il peut prendre deux formes distinctes (25) : le dépistage en routine avec consentement préalable (« *opt-in* ») et le dépistage en routine avec consentement présumé (« *opt-out* ») où la personne est informée qu'elle sera testée de façon automatique, sauf refus exprès de sa part.

En France, le dépistage systématique de l'infection par le VIH est proposé, avec recueil préalable du consentement, aux femmes enceintes²⁸ (lors de la 1^{re} consultation prénatale) et en cas d'incarcération.

► Le dépistage volontaire

Dans le cas du dépistage volontaire, l'initiative de réalisation du test est laissée au patient, même si ce dernier peut bénéficier dans sa démarche de l'information et du conseil fournis par un professionnel de santé (25).

Le dépistage volontaire de l'infection par le VIH constitue la stratégie la plus couramment employée en France et concerne l'ensemble de la population, notamment en cas de comportements à risque. Cette politique correspond explicitement au paradigme « exceptionnaliste » défini plus haut.

Les efforts de promotion de cette démarche volontaire de dépistage se sont accompagnés dans les années 1990 d'un développement du counseling²⁹. En 1993, il a été reconnu comme outil de santé publique par la DGS, qui, par voie de circulaire, en a recommandé la pratique dans le cadre de la démarche volontaire de dépistage. À la suite des recommandations de l'ONUSIDA de 1997 (29), la doctrine a incité le médecin à pratiquer un counseling pré-test avant toute proposition de test de dépistage d'une infection à VIH. Ce counseling est actuellement obligatoire dans le cadre des consultations de dépistage anonyme et gratuit³⁰ (CDAG), des centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST) et dans les services de protection maternelle et infantile³¹ (PMI).

4.3.3 Le dispositif de dépistage anonyme et gratuit

► Origines et évolution du dispositif

Un dispositif de dépistage anonyme et gratuit de l'infection à VIH a par ailleurs été mis en place à partir de 1988³² en France au niveau de chaque département afin d'offrir une alternative au recours aux centres de transfusion sanguine qui fournissaient un test gratuit et

²⁶ Arrêté du 23 juillet 1985 modifiant l'arrêté du 17 mai 1976 relatif aux prélèvements de sang paru au *Journal officiel* du 24 juillet 1985.

²⁷ Circulaire DGS/3B/498 du 1^{er} juin 1987 relative au dépistage systématique des anticorps anti-VIH chez les donneurs d'organes.

²⁸ Loi n°93-121 du 27 janvier 1993 portant diverses mesures d'ordre social.

²⁹ Le counseling consiste en un échange avec le patient afin de connaître les circonstances entourant sa décision d'effectuer un test, d'évaluer ses connaissances concernant les modes de transmission du VIH, et sa perception subjective du risque. Cet échange vise également à anticiper les émotions liées aux résultats. C'est enfin une occasion de renforcer les messages de prévention.

³⁰ Décret du 18 janvier 1988 concernant le dépistage de façon anonyme et gratuite du virus de l'immunodéficience humaine.

³¹ Décret du 17 juillet 1992 modifiant le décret du 18 janvier 1988 relatif au dépistage de façon anonyme et gratuite du virus de l'immunodéficience humaine.

³² Loi du 30 juillet 1987 portant diverses mesures d'ordre social.

sans justification d'identité dès 1985. L'objectif initial était de faciliter le dépistage en supprimant les barrières liées au coût et au risque de non-confidentialité des résultats (30). Les CDAG sont implantées dans des établissements de santé ou des dispensaires. Certaines disposent d'antennes, en particulier dans les prisons. Le dispositif a été étendu en 1992 aux dispensaires antivénéériens (CIDDIST depuis 2005), aux centres de planification et d'éducation familiale (CPEF) et aux centres de PMI. Dans ces structures, le dépistage est gratuit mais n'est pas anonyme (sauf dans le cas des CIDDIST couplés à une CDAG). La loi du 13 août 2004 relative aux libertés et aux responsabilités locales qui a engagé une recentralisation des compétences en matière de lutte contre les infections sexuellement transmissibles (IST) a en partie modifié le cadre légal dans lequel s'inscrit le dispositif de dépistage anonyme et gratuit. Les services de l'État ont été ainsi chargés de réorganiser le dispositif des dispensaires antivénéériens et des CDAG qui y sont rattachées en habilitant des établissements ou organismes.

► Missions des CDAG

La circulaire DGS/DH/DSS n°98-423 du 9 juillet 1998 a rappelé le rôle essentiel des CDAG dans l'accès au dépistage et à la prévention des populations vulnérables aux risques. Les missions assignées aux CDAG concernent « *l'aide à l'adoption d'attitudes personnelles de prévention, le diagnostic, l'accompagnement vers une prise en charge adaptée et le soutien dans le maintien d'attitudes préventives au long cours pour les personnes atteintes* ».

La circulaire a défini par ailleurs cinq objectifs prioritaires pour les CDAG³³ :

- permettre une prise en charge précoce après une exposition aux risques ;
- rendre le dispositif visible pour tous en diffusant des informations destinées au public ;
- faciliter l'accès au dépistage des personnes précarisées et des personnes vulnérables aux risques ;
- renforcer la prévention en aidant les consultants à définir une stratégie de prévention vis-à-vis de l'infection à VIH mais aussi de l'hépatite C et des IST ;
- renforcer le lien entre dépistage et prise en charge.

Ces missions doivent être effectuées par une équipe pluridisciplinaire comportant des médecins, des infirmières, des assistantes sociales, des psychologues, tous formés à l'accueil des consultants, l'éducation pour la santé, l'usage de substances psychoactives, la sexologie et l'infection par le VIH. Un cahier des charges devant être respecté par les CDAG est précisé dans l'arrêté du 3 octobre 2000 relatif aux consultations de dépistage anonyme et gratuit.

► Caractéristiques de la population fréquentant les CDAG

Deux enquêtes transversales de type « une semaine donnée » ont été menées par l'InVS en 2000 et 2004 afin de préciser les caractéristiques des personnes fréquentant le dispositif de dépistage anonyme et gratuit (15). Elles ont concerné l'ensemble des CDAG de France et incluaient toute personne sollicitant un test de dépistage ou une information dans ces consultations.

La population fréquentant les CDAG présentait certaines caractéristiques particulières :

- Elle était particulièrement jeune (50,9 % d'âge inférieur à 25 ans).
- Elle déclarait plus de comportements sexuels à risque (multipartenariat et usage non systématique du préservatif) que la population générale.

Par ailleurs, deux profils de consultants ont été distingués en fonction du motif de recours au test : des consultants souhaitant poursuivre une relation stable sans utiliser de préservatifs et des consultants venant dans un contexte à risque particulier, notamment à la suite d'une relation sexuelle potentiellement contaminante.

Enfin, la proportion de personnes de nationalité étrangère et celle d'hommes déclarant des rapports homosexuels a augmenté entre 2000 et 2004 : respectivement 5,3 % en 2000 vs 9,8 % en 2004 dans le premier cas et 12,0 % vs 14,7 % dans le second cas³⁴.

³³ Circulaire DGS/DH/DSS n°98-423 du 9 juillet 1998 relative aux missions et aux objectifs des consultations de dépistage anonyme et gratuit ou de dépistage gratuit du virus de l'immunodéficience humaine.

³⁴ Après standardisation sur l'âge.

4.4 Les pratiques de dépistage

Les données disponibles portent sur l'activité de dépistage de l'infection à VIH à l'échelle nationale par le biais du réseau LaboVIH, sur l'activité des CDAG grâce aux bilans annuels transmis à l'InVS et sur les pratiques de dépistage du VIH de la population française par l'enquête nationale Baromètre santé 2005 de l'Inpes.

Le système de surveillance LaboVIH inclut l'ensemble des 4 300 laboratoires d'analyses de biologie médicale de ville et hospitaliers, depuis 2001³⁵.

Les données les plus récentes portent sur l'année 2006 (16).

4.4.1 L'activité de dépistage à l'échelle nationale

En 2006, 5 millions de sérologies VIH ont été réalisées, dont les trois quarts par les laboratoires de ville (16). Après une diminution du nombre annuel de sérologies entre 1994 et 1997, l'activité de dépistage a connu une augmentation régulière sur la période 2001-2006 : + 4 % par an entre 2001 et 2004, + 8 % entre 2004 et 2005 mais - 4 % entre 2005 et 2006³⁶.

Le nombre de tests effectués rapporté à la population générale place la France au second rang des pays d'Europe de l'Ouest derrière l'Autriche, avec un taux de 80 pour 1 000 habitants en 2006. Il existe cependant des disparités régionales importantes. L'activité était ainsi particulièrement importante en Île-de-France, en Provence-Alpes-Côte d'Azur et dans les départements français d'Amérique (plus de 100 tests pour 1 000 habitants).

L'augmentation de l'activité de dépistage au niveau national s'est accompagnée d'une baisse du nombre de sérologies positives entre 1996 et 2001. Cette tendance s'est inversée entre 2001 et 2004 avant que le nombre de sérologies positives ne se stabilise en 2005 puis ne diminue en 2006 avec un chiffre estimé à 11 100. Rapporté à la population générale, le nombre de sérologies confirmées positives était de 178 par million d'habitants en 2006.

Des disparités géographiques sont retrouvées également pour cet indicateur : les régions les plus touchées étaient la Guyane (2 077 par million d'habitants soit 60 fois plus que la région la moins touchée), la Guadeloupe (861 par million d'habitants), l'Île-de-France (492 par million d'habitants) et la Martinique (409 par million d'habitants).

Enfin, le nombre de sérologies positives rapporté au nombre de tests réalisés a diminué entre 1996 (2,9 pour 1 000 tests) et 2001 (2,2) avant de se stabiliser jusqu'en 2005 et 2006 (2,1 et 2,2 respectivement). Ce taux était beaucoup plus élevé en Guyane (14,2 pour 1 000), en Guadeloupe (6,4), en Île-de-France (4,5) et en Martinique (3,2) que dans les autres régions (entre 0,4 et 1,6).

4.4.2 Les pratiques de dépistage en population générale

Le Baromètre santé 2005³⁷ de l'Inpes est une enquête nationale qui concerne la population générale et porte sur les attitudes et comportements de santé (31,32). La dernière enquête publiée en 2007 a consacré une question à l'évolution de la pratique de dépistage du VIH de la population française sur la période 2000 - 2005. Les analyses³⁸ ont porté sur la population

³⁵ En 2006, le taux de réponse a atteint 88 % (16).

³⁶ Cette diminution du nombre de sérologies VIH réalisées en 2006 par rapport à 2005 peut être expliquée par l'augmentation inhabituelle de l'activité de dépistage en 2005, année au cours de laquelle le sida avait été déclaré grande cause nationale, et par l'abrogation de la recommandation de dépistage pré- et post-transfusionnel par une circulaire de janvier 2006.

³⁷ Les Baromètres santé reposent sur des choix méthodologiques précis : une enquête transversale répétée, téléphonique, sur un échantillon probabiliste.

³⁸ Les analyses font appel aux modèles statistiques classiques : test du khi-deux pour la comparaison de pourcentages et régression logistique pour les analyses multivariées. Les résultats ont été présentés en rapportant systématiquement les effectifs des personnes interrogées et les estimations de pourcentage ou d'*odds*

âgée de 15 à 54 ans sexuellement active. Bien que les enquêtes Baromètre santé ne permettent ni une analyse fine des pratiques sexuelles préventives de la population, ni une mise en perspective de ces pratiques avec les conditions sociales d'exercice de la sexualité, elles fournissent des indicateurs de pratiques sexuelles et préventives dont il est important de suivre l'évolution au cours du temps.

Ainsi, la pratique du dépistage de l'infection par le VIH dans les 12 mois précédant l'enquête était restée stable entre 2000 et 2005, aussi bien chez les femmes (15,0 % en 2000 *versus* 14,3 % en 2005 ; différence non significative) que chez les hommes (11,6 % en 2000 et 11,6 % en 2005), et ce quelle que soit la classe d'âge considérée. En 2005, les femmes ont été plus nombreuses que les hommes à déclarer avoir réalisé un test de dépistage du VIH dans l'année (14,3 % *versus* 11,6 % ; $p < 0,001$) : cet écart était significatif chez les 15-19 ans et les 25-34 ans.

Plusieurs facteurs ont pu être associés au dépistage du VIH en 2005 :

- le type d'activité sexuelle : les personnes qui avaient déclaré deux partenaires ou plus au cours des 12 derniers mois étaient significativement plus nombreuses à avoir déclaré un test de dépistage que les monopartenaires ;
- la surveillance de grossesse : le test de dépistage est proposé de manière systématique dans ce cadre pour les femmes. Ainsi, 60 % des femmes enceintes au moment de l'enquête avaient effectué une sérologie VIH dans les douze derniers mois *versus* 13 % de celles qui n'étaient pas enceintes ;
- un antécédent d'IVG avait incité, selon les personnes interrogées, à la réalisation d'un test dans l'année ;
- le lieu de résidence et l'activité professionnelle : le dépistage était le plus souvent effectué par les personnes résidant dans l'agglomération parisienne et par les personnes se déclarant inactives au moment de l'enquête ;
- un antécédent d'IST dans les 5 ans : les hommes qui déclaraient une IST étaient plus nombreux à avoir pratiqué un test VIH ; pour les femmes, la relation entre IST et dépistage du VIH n'était pas significative.

L'enquête Baromètre santé 2005 n'a pas permis de prendre en compte les pratiques de dépistage des populations en situation de grande vulnérabilité sociale, mal représentées dans les enquêtes en population générale. Elle a cependant permis de saisir la diversité des logiques qui structuraient le recours au dépistage. Elles relevaient à la fois du type d'activité sexuelle, de l'appartenance sociale, mais aussi des logiques médicales de prise en charge. Le dépistage suivait sur la période considérée la distribution géographique de l'épidémie en France : il était ainsi plus souvent pratiqué dans les grandes agglomérations qui regroupaient le plus grand nombre de personnes séropositives.

4.4.3 L'activité de dépistage du dispositif de dépistage anonyme et gratuit

Le nombre de CDAG a connu une augmentation importante jusqu'en 1995 (15). En 2006, il était de 307. Il existait par ailleurs 76 antennes de CDAG en milieu carcéral (33).

L'activité de dépistage anonyme et gratuit s'est considérablement développée depuis la fin des années 1980 (15). Après une période de baisse entre 1995 et 1998, le nombre de sérologies réalisées dans le cadre des CDAG a de nouveau augmenté jusqu'en 2005 (315 000). L'activité de dépistage des CDAG représentait ainsi environ 8 % du total des sérologies réalisées en France en 2006 (33).

À leur création en 1988, les CDAG dépistaient un nombre important de séropositivités (2 067 en 1989) (15). Ce nombre a diminué jusqu'en 1996 (1 209) et est resté stable depuis autour

ratios pondérées de manière à tenir compte des probabilités d'inclusions inégales et du redressement de l'échantillon sur les principales caractéristiques de la population française issue du recensement de 1999.

de 1 200 sérologies positives par an (1 197 en 2005 et 1 186 en 2006). En 2006, 11 % des sérologies positives ont été réalisées dans un cadre anonyme (33).

La proportion de sérologies positives parmi les sérologies effectuées a été en moyenne de 4,7 pour 1 000 sur la période 1996-2005 avec un minimum de 3,8 pour 1 000 en 1998 et 2005 et un maximum de 5,2 pour 1 000 en 1996, 1997 et 2001 (15). En 2006, elle était estimée à 3,9 pour 1 000 (33).

Le nombre de sérologies réalisées et la proportion de sérologies positives varient selon les régions (33). Ainsi, rapportée à la population des 20-59 ans, l'activité de dépistage était particulièrement élevée en 2006 en Île-de-France (8,8 pour 1 000), en Provence-Alpes-Côte d'Azur (7,3 pour 1 000) et dans les départements français d'Amérique, sauf en Guadeloupe. De même, l'Île-de-France (7,0 pour 1 000) et les départements français d'Amérique (8,0 à 9,5 pour 1 000) présentaient les proportions de sérologies positives les plus importantes par rapport au reste du pays (2,2 pour 1 000). Paris a une place prépondérante dans l'activité des CDAG : en 2006, 22 % des sérologies VIH y ont été réalisées et 44 % des sérologies positives y ont été retrouvées. Par ailleurs c'est à Paris que la place des CDAG par rapport à l'ensemble de l'offre de dépistage est la plus importante (18 % suivie par les départements français d'Amérique 8 %).

Il apparaît donc que c'est dans les deux régions les plus touchées par l'infection par le VIH que l'activité de dépistage est la plus importante et que la part du dispositif anonyme et gratuit est la plus élevée.

4.5 Le marché des réactifs

4.5.1 L'encadrement réglementaire de la mise sur le marché des réactifs VIH

La réglementation de la mise sur le marché des réactifs de dépistage de l'infection à VIH a connu des évolutions à la fin des années 1990 et au début des années 2000.

Avant le 7 décembre 2003, la mise sur le marché des réactifs destinés aux laboratoires d'analyses de biologie médicale et au grand public (autotests) était soumise à un enregistrement préalable auprès de l'Afssaps.

Le 7 juin 2000, la directive européenne 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) est entrée en application. Le principe de cette directive est fondé sur l'obligation qui est faite aux industriels de respecter des exigences essentielles de conception, de fabrication et de performances. Un industriel qui appose le marquage CE sur son dispositif garantit donc sa conformité aux exigences essentielles prévues dans la directive. Ce marquage CE permet ainsi l'harmonisation au sein de l'Union européenne des processus concourant à la mise sur le marché des DMDIV et leur libre circulation dans toute la Communauté européenne.

La directive européenne a été transposée en droit français par l'ordonnance n°2001-198 du 1^{er} mars 2001, dont les décrets d'application ont été publiés en 2003 et 2004. Une période transitoire a été mise en place entre juin 2000 et décembre 2005. Depuis le 7 décembre 2005, le marquage CE est requis pour tout réactif mis sur le marché en Europe.

Tout fabricant qui met, en son nom propre, des DMDIV sur le marché est tenu de notifier à l'autorité compétente du pays dans lequel il a son siège social les informations relatives au produit mis sur le marché. Les industriels n'ayant pas leur siège social dans l'Union européenne sont tenus de désigner un mandataire ayant son siège social dans un pays de l'Union, chargé à sa place de toutes les responsabilités incombant à un fabricant européen.

Pour un certain nombre de DMDIV considérés comme « sensibles » et énumérés dans l'annexe II de la directive ainsi que pour les autotests, le fabricant atteste de la conformité de

ses produits aux exigences essentielles après obtention d'un certificat de conformité émis par un organisme tiers, appelé organisme notifié, qu'il choisit dans un des États membres de l'Union. Les organismes notifiés sont désignés et surveillés par les autorités compétentes.

Pour les produits de la liste A de l'annexe II de la directive 98/79/CE, dont font partie les tests de dépistage du VIH, il existe des référentiels particuliers appelés Spécifications techniques communes (STC, 2002/364/EC) permettant l'évaluation des performances par les fabricants avant la mise sur le marché d'un DMDIV. Ce référentiel fixe un niveau minimal de qualité exigible pour ces réactifs.

Par exemple, pour les tests de dépistage du VIH, les échantillons positifs (sur la base de 400 VIH-1 et 100 VIH-2) doivent être identifiés comme positifs par le réactif. La spécificité doit être au minimum de 99,5 % pour les tests conventionnels et au minimum de 99 % pour les tests de dépistage rapide. Il n'y a pas de critère quantitatif de performance pour les échantillons prélevés en phase de séroconversion. Les STC mentionnent que « *la sensibilité des tests durant la phase de l'infection représente l'état de l'art* ». Ces critères sont évalués par comparaison avec un test marqué CE aux performances acceptables.

Il existe un groupe de travail européen chargé de faire évoluer les STC. Ce groupe est composé des représentants des autorités compétentes européennes, de représentants des industriels et des organismes notifiés. Il est actuellement sous présidence française.

La détection des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 est une exigence réglementaire en France en 2008 pour la mise sur le marché des réactifs de dépistage indirect du VIH. Les tests ELISA marqués CE disponibles sont donc tous mixtes.

Le tableau 4 résume les critères d'évaluation des tests de dépistage du VIH selon les Spécifications techniques communes du 7 mai 2002.

Tableau 4. Critères d'évaluation des tests de dépistage du VIH selon les STC du 07/05/2002.

Tests de dépistage des anticorps anti-VIH 1 et 2			Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	400 VIH 1 100 VIH 2 y compris 40 sous-types non-B tous les sous-types VIH 1 doivent être représentés par au moins 3 échantillons/sous-type	Tous les échantillons doivent être identifiés comme positifs
	Panels de séroconversion	20 panels 10 panels supplémentaires (chez l'organisme notifié ou le fabricant)	État de l'art
Spécificité Hors TDR	Donneurs non sélectionnés (y compris premiers donneurs)	5 000	99,5 %
	Patients hospitalisés	200	
	Échantillons avec réaction croisée potentielle (FR+, virus apparentés, femmes enceintes, etc.)	100	
Spécificité TDR	Dons de sang	1 000	99,0 %
	Échantillons cliniques	200	
	Échantillons de femmes enceintes	200	
	Échantillons potentiellement interférents	100	

NB : Une clarification des STC (définition des échantillons de séroconversion et de per-séroconversion) est actuellement en cours d'élaboration.

Le tableau 5 résume les critères d'évaluation des techniques de confirmation du VIH selon les Spécifications techniques communes du 7 mai 2002.

Tableau 5. Critères d'évaluation des tests de confirmation du VIH selon les STC du 07/05/2002.

Tests de confirmation des anticorps anti-VIH 1 et 2			Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	200 VIH 1 100 VIH 2 Comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection et profils d'anticorps	« Identification correcte comme positif (ou indéterminé) et non comme négatif »
	Panels de séroconversion	15 panels de séroconversion/panels à faible titre	/
Spécificité	Dons de sang	200	« Pas de résultat faussement positif »
	Échantillons cliniques incluant des femmes enceintes	200	/
	Échantillons de femmes enceintes	200	/
	Échantillons potentiellement interférents y compris des échantillons ayant donné des résultats indéterminés pour d'autres tests de confirmation	50	/

Le tableau 6 résume les critères d'évaluation des techniques de détection de l'antigène p24 du VIH selon les Spécifications techniques communes du 7 mai 2002.

Tableau 6. Critères d'évaluation des techniques de détection de l'antigène p24 du VIH selon les STC du 07/05/2002.

Tests de détection antigène VIH			Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Echantillons positifs	50 VIH 1 50 surnageants de culture cellulaire comprenant différents sous-types VIH 1 et VIH 2	« Identification correcte (après neutralisation) »
	Panels de séroconversion	20 panels de séroconversion/panels à faible titre	État de l'art
Sensibilité analytique	Standards	ADM* ou 1 ^e référence internationale	< 50 pg/ml
Spécificité	Dons de sang	200	≥ 99,5 % après neutralisation
	Échantillons cliniques	200	/
	Échantillons potentiellement interférents	50	/

* Agence du médicament

4.5.2 Le marché français des réactifs

La consultation de bases de données économiques (cf. Stratégie de recherche documentaire) n'a apporté aucune information sur le marché des tests de dépistage en France. Les données de l'Afssaps ont été utilisées pour préciser quels tests étaient utilisés en France en 2007 (tableau 7).

Tableau 7. Anticorps anti-VIH techniques Elisa, tests d'agglutination et TDR utilisés en France (données Afssaps, juillet 2007).

Fabricants	Nom
Techniques Elisa mixtes à lecture automatisée	
ABBOTT	Architect Ag/Ac VIH Combo Axsym HIV Combo Axsym HIV 1 / 2 gO HIV 1 / 2 gO EIA Imx HIV 1 / 2 III Plus Prism HIV O Plus
ADALTIS	Detect HIV v4
BIOMERIEUX	Vidas HIV DUO Quick Vidas HIV DUO Ultra Vironostika HIV Uniform II Ag/Ab
SIEMENS	Advia Centaur HIV
BIORAD	Access/Dxi HIV 1 / 2 New Genscreen HIV 1 / 2 version 2 Genscreen Plus HIV Ag-Ab Genscreen HIV Ag-Ab Ultra
BIOTEST	Anti-VIH Tetra ELISA
DADE BEHRING	Enzygnost HIV Integral II
MUREX BIOTECH Lim.	Murex HIV 1.2.O Murex HIV Ag/Ab combination
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	HIV 1 et 2 Ab Capture ELISA Vitros anti HIV 1 et 2
ROCHE	Cobas Core anti-VIH 1+2+O EIA Cobas Core HIV Combi EIA Elecsys /Modular HIV Combi
Tests d'agglutination	
BIORAD	SFD HIV 1 / 2 PA
TDR	
ABBOTT	Determine HIV 1 / 2
BIOMERIEUX	VIKIA HIV 1 / 2
CORE DIAGNOSTICS	CORE HIV 1 / 2 Immunoflow HIV 1 HIV 2
INVERNESS	Immunocomb II Bispot HIV 1+2 Double check II HIV 1 / 2

Concernant les TDR de l'infection par le VIH en France, les données de l'Afssaps ont été associées aux informations issues de contacts avec les principaux fabricants de TDR afin d'obtenir des précisions sur la date d'obtention du marquage CE de leur test, l'existence de distributeurs français, les types et sous-types viraux que leur test permettait de dépister, la matrice sur laquelle pouvait être réalisé le test, le volume des ventes en 2007 et leur évolution, la part de marché que représentaient ces tests, leur prix de commercialisation (tableau 8).

Un fabricant sur les 8 interrogés n'a pas répondu au questionnaire qui lui avait été adressé. Pour 6 des 10 tests pour lesquels des informations ont été communiquées, le coût de commercialisation du test en France n'a pas été transmis par les fabricants : il s'agissait d'une donnée confidentielle, non connue du fabricant, fonction des volumes et des types de marchés négociés ou le test n'était pas commercialisé en France en 2007.

Les fabricants n'ayant pas de distributeur en France commercialisent leurs tests eux-mêmes ; c'est le cas pour 2 des 7 fabricants répondants.

Six tests sur 10 sont également commercialisés dans d'autres pays européens (Allemagne, Italie, Espagne, Portugal, Grèce, Benelux, Pologne) ainsi qu'en Scandinavie et en Suisse ; 1 test sur 10 l'est dans tous les pays de l'Union européenne.

La réglementation française en 2007 restreint l'utilisation TDR à des prélèvements sériques ou plasmatiques. L'utilisation de tests sur des prélèvements de sang total/capillaire est possible dans d'autres pays (par exemple dans des structures associatives appelées « *check points* »). Certains industriels, espérant un assouplissement de la réglementation française, ont développé des tests permettant une utilisation avec des prélèvements de sang total capillaire (en plus du sérum et du plasma) permettant de s'affranchir d'un prélèvement veineux au pli du coude dans un laboratoire.

Selon les industriels, les TDR du VIH doivent être considérés comme faisant partie des priorités au regard des applications potentielles qu'ils peuvent avoir en utilisation en biologie délocalisée, biologie de proximité et voire au cabinet du médecin.

Tableau 8. TDR marqués CE (déclaration reçue à l'Afssaps).

Fabricants	Nom	Date marquage CE	Matrices	Types/groupes et sous-groupes recherchés	Utilisé en France	Distribué en France	Coût unitaire (€, HT, 2007)
UNIPATH (anciennement ABBOTT)	Determine HIV 1 / 2 ³⁹	28/08/2003	Sang total (veineux et capillaire) / sérum / plasma	VIH-1 (sous-type B et non B + groupe O) / VIH-2	X	Oui	NR
BIOLYTICAL LABORATORIES	INSTI HIV 1 / HIV 2 ANTIBODY TEST KIT	02/2006	Sang total (veineux et capillaire) / sérum / plasma	VIH 1 / VIH 2		Oui	NR
BIOMERIEUX	VIKIA HIV 1 / 2	06/04/2007	Sérum / plasma / sang total (veineux et capillaire)	VIH-1 / VIH-2	X	Oui	3 – 3,50
CORE DIAGNOSTICS	CORE HIV 1 / 2	07/11/2003	Sérum	VIH-1 / VIH-2, dont le groupe O	X	Oui	3,28
	Immunoflow HIV 1 HIV 2	02/2007	Sérum	VIH-1 / VIH-2, dont le groupe O	X	Oui	NR

³⁹ En France, les tests Determine HIV 1 / 2, Immunocomb II Bispot HIV 1+2 et Double check II HIV 1 / 2 représentent 80 % du marché des TDR des anticorps anti-VIH dans le cadre des accidents d'exposition au sang (données industrielles, 2007).

Tableau 8 (suite). TDR marqués CE (déclaration reçue à l'Afssaps).

Fabricants	Nom	Date marquage CE	Matrices	Types/groupes et sous-groupes recherchés	Utilisé en France	Distribué en France	Coût unitaire (€, HT, 2007)
INVERNESS	Immunocomb II Bispot HIV 1+2	03/06/2003	Sérum et plasma	VIH-1 (sous-type B et non B + groupe O) / VIH-2	X	Oui	NR
	Double check II HIV 1 / 2	07/07/2003	Sérum et plasma	VIH-1 (sous-type B et non B + groupe O) / VIH-2	X	Oui	NR
MEDMIRA	Miracare rapid HIV antibody test	20/01/2006	Sérum/ plasma/ sang total	VIH 1 (sous-type O) VIH 2			Distribué en France en 2007 Arrêt de distribution en décembre 2007
QUALPRO Diagn.	RETROCHECK HIV	07/11/2003	Sérum/ plasma/ sang total	VIH 1 et VIH 2 (tous les sous-types)		Non	NR
	RETROSCREEN HIV	07/11/2003	Sérum	VIH 1 et VIH 2 (tous les sous-types)		Oui	NR
ORASURE	ORAQUICK ADVANCE	11/06/2007	Sang total/ plasma/ liquide gingival	VIH-1 sous-types B et non-B (A, C, D, E, F, G, H, J) / VIH-2 et VIH groupe O		Oui	NR

Début 2008, 2 588 laboratoires d'analyses de biologie médicale⁴⁰ réalisaient le dépistage des anticorps anti-VIH (source : Afssaps, contrôle national de qualité). La répartition du nombre de tests réalisés par catégorie de tests lors de la dernière opération de contrôle national de qualité (CNQ) réalisé par l'Afssaps (sur la base des 5 079 résultats "exploitables") est présentée dans le tableau 9.

En France, en 2008, la réglementation impose un double test de dépistage du VIH. Le tableau 9 présente les pourcentages d'utilisation des tests par catégorie dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM), première et deuxième technique non différenciée. Plus de 10 % des LABM français n'utilisent pas de tests ELISA de 4^e génération.

Tableau 9. Nombre de tests utilisés et utilisation par catégorie de tests dans les laboratoires français.

Types de tests	Répartition du nombre de tests réalisés par catégorie de tests (%)	Proportion de laboratoires utilisant au moins un de ces types de tests (%)
Test d'agglutination TDR	4	7,2
ELISA 3 ^e génération	20	39,6
ELISA 4 ^e génération	29	55,6
	47	87

Le tableau 10 présente la répartition des tests utilisés dans les LABM en complément du test de 4^e génération (données issues du CNQ de l'Afssaps, avril 2007).

Tableau 10. Répartition des techniques de dépistage du VIH dans les laboratoires français.

Types de tests utilisés en complément du test de 4 ^e génération	Pourcentage des laboratoires utilisant ce type de tests (%)
Test d'agglutination TDR	6,4
ELISA 3 ^e génération	35
ELISA 4 ^e génération	49
	9,6

Selon l'Afssaps, début 2008, 258 LABM réalisaient la recherche de l'antigénémie p24 (dont 168 laboratoires publics et 86 laboratoires privés). Ils étaient 150 à effectuer les tests de confirmation WB ou IB (dont 123 laboratoires publics et 25 laboratoires privés). Enfin, 127 LABM réalisaient la mesure de la charge virale (dont 109 laboratoires publics et 16 laboratoires privés).

⁴⁰ Dont 2 071 laboratoires privés et 483 laboratoires publics (34 non déterminés).

Cadre général de l'évaluation

1 Origine de la saisine

Dans le cadre de sa saisine intitulée « Stratégie de dépistage du VIH », la Direction générale de la santé (DGS) a souhaité que soient mises à jour les bonnes pratiques de dépistage de l'infection par le VIH en fonction de l'évolution des tests de dépistage et de l'épidémie de VIH, afin d'adapter la réglementation. La demande initiale portait en particulier sur trois points : la pertinence du maintien du double test de dépistage, la possibilité de raccourcir la période de suivi de 3 mois après exposition à un risque avant l'annonce d'une séronégativité, les indications et stratégies d'utilisation des TDR.

2 Enjeux et questions

Les principes, modalités et stratégies de dépistage de l'infection par le VIH ont été confrontés, depuis la fin des années 1990, à un certain nombre d'évolutions, porteuses de possibles remises en question. Ces évolutions ont concerné aussi bien la prise en charge des personnes porteuses du VIH que le contexte épidémiologique du dépistage ou ses modalités techniques.

2.1 Évolution de la prise en charge des personnes porteuses du VIH

Alors que le bénéfice individuel du dépistage de l'infection par le VIH a longtemps été limité en l'absence d'interventions efficaces, l'apparition de nouveaux moyens thérapeutiques ou prophylactiques a renforcé l'intérêt d'un diagnostic précoce de l'infection par le VIH.

2.1.1 Les bénéfices individuels du dépistage

Au niveau individuel, le dépistage peut permettre l'instauration précoce d'un traitement antirétroviral (multithérapies) dont l'efficacité sur la réduction de la morbidité et de la mortalité a été clairement démontrée. Il peut également favoriser la mise en œuvre d'une prise en charge précoce adaptée chez la femme enceinte séropositive afin de réduire le risque de transmission verticale materno-fœtale (traitement antirétroviral, césarienne prophylactique, contre-indication de l'allaitement maternel). Il peut permettre de proposer une prophylaxie des infections opportunistes ou certaines vaccinations. Enfin, le dépistage peut être utilisé comme un outil de prévention et favoriser le changement des attitudes et comportements.

2.1.2 Les bénéfices collectifs du dépistage

Au niveau collectif, une prise en charge thérapeutique antirétrovirale précoce a un effet bénéfique sur le risque de transmission horizontale de l'infection. En particulier, la réduction de la charge virale obtenue par un traitement antirétroviral efficace pourrait être associée à une diminution de l'infectivité. La connaissance de son statut sérologique par la personne porteuse de l'infection permettrait par ailleurs une modification des comportements à risque (34,35).

2.2 Évolution des technologies

De récents progrès technologiques ont élargi la gamme des modalités techniques de réalisation du dépistage de l'infection par le VIH. Ils ont concerné trois domaines : la performance des tests de dépistage conventionnels, la place des tests de dépistage rapide, l'apparition de nouveaux modes de prélèvement.

2.2.1 Amélioration de la performance des tests sérologiques conventionnels

La technologie des tests de dépistage ELISA a bénéficié de différents progrès au cours des deux dernières décennies (21). Les dernières générations de tests (ELISA de 3^e et surtout de 4^e génération) sont caractérisées par une amélioration de la sensibilité de détection de l'infection précoce par le VIH, se traduisant par une réduction de la fenêtre sérologique. De plus, les tests de dépistage ont été modifiés afin d'inclure différents antigènes permettant une meilleure détection des variants viraux.

L'amélioration de la performance des tests de dépistage laisse entrevoir la possibilité de faire évoluer les modalités actuelles de dépistage de l'infection par le VIH. En particulier, la pertinence de l'utilisation de deux tests de dépistage pourrait être remise en question. De même, le raccourcissement de la période de 3 mois de suivi après exposition supposée à un risque de contamination pourrait être envisagé.

2.2.2 Développement et amélioration de la performance des TDR

Bien que l'utilisation des TDR ait été encouragée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dès le début des années 1990, notamment dans les pays à faibles ressources, leur apparition sur le marché des pays développés est relativement récente. Les premiers TDR ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2000 aux États-Unis. L'intérêt porté aux TDR dans les pays développés a longtemps été limité par des performances en retrait par rapport aux tests ELISA classiques.

L'utilisation plus large des TDR pourrait offrir un certain nombre d'avantages pour le dispositif de dépistage de l'infection par le VIH (22). La facilité technique pourrait permettre la réalisation de ces tests dans des structures décentralisées au plus près de la population cible et éventuellement par des professionnels non médecins. La rapidité d'obtention des résultats pourrait également permettre de diminuer le taux de non-récupération des résultats par les patients⁴¹. Elle pourrait enfin permettre la mise en place rapide d'interventions dans des situations d'urgence (accidents d'exposition au sang, accouchement, etc.). Dès lors que l'amélioration de leur performance est confirmée, le recours aux TDR pourrait ainsi faciliter l'accès au dépistage en réduisant les barrières matérielles et psychologiques et en améliorant l'acceptabilité.

Cependant, l'utilisation des TDR soulève un certain nombre de questions, en particulier d'ordre organisationnel (37). Elle nécessite notamment de s'interroger sur les populations cibles, les structures adaptées, les personnes qualifiées pour réaliser ces tests et les exigences en termes de formation, le contrôle de qualité ou le format du counseling.

2.2.3 Apparition de nouveaux modes de prélèvements

Enfin, de nouveaux modes de prélèvements sont apparus : prélèvement salivaire, auto-prélèvement par goutte de sang, laissant entrevoir la possibilité de rejoindre plus facilement certaines populations ainsi que celle du prélèvement à domicile⁴². Ils posent d'importantes questions, non seulement en termes de fiabilité et de performance (notamment dans le contexte français où l'épidémiologie des souches de VIH circulantes diffère en partie de celle rencontrée aux États-Unis pour lesquels ces tests ont été formatés et évalués) mais aussi éthiques et psychologiques.

2.3 Évolution du contexte épidémiologique : la question du retard au dépistage

L'évolution du contexte épidémiologique de l'infection par le VIH a également mis en évidence certaines insuffisances du dispositif actuel de dépistage.

⁴¹ Ces taux de non-retour ont été estimés à 5 % dans les CDAG en 2006 (33). Ils seraient parfois plus élevés, par exemple en Guyane (36).

⁴² Des kits d'autotests à domicile sont d'ores et déjà disponibles à la vente sur Internet.

Si le nombre de tests de dépistage réalisés rapporté à la population place la France en 2^e position parmi les pays d'Europe de l'Ouest, il persiste un retard au dépistage. Comme on l'a vu plus haut, cet accès au dépistage ou aux soins à un stade trop avancé de la maladie a un impact sur le pronostic puisqu'il est à l'origine d'une surmortalité. Mais si la notion de retard au dépistage n'est pas contestée, son ampleur a fait l'objet d'interprétations différentes.

2.3.1 Prise en charge tardive et retard au dépistage : définitions et difficultés de mesure

La notion de prise en charge tardive recouvre deux types de retard (38) :

- un défaut de dépistage ou un retard au diagnostic de l'infection par le VIH ;
- un retard entre le diagnostic et l'accès aux soins.

Dans ces conditions, il est souvent difficile de comparer les résultats des différentes études portant sur la prise en charge tardive de l'infection par le VIH dès lors qu'elles peuvent s'attacher plus particulièrement au dépistage tardif, au diagnostic à un stade avancé de l'infection ou à l'accès retardé aux soins.

De plus, la définition du retard peut varier selon les études. Le plus souvent, elle repose sur la survenue d'une pathologie classant sida dans les 1, 3, 6, 9 ou 12 mois suivant le diagnostic. Cette définition est celle retenue dans les analyses fondées sur les données de surveillance de survenue des cas de sida. D'autres études utilisent des critères biologiques, notamment un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³. Enfin, la prise en charge tardive peut être définie à partir d'un critère combiné associant le taux de CD4 et la survenue d'une pathologie classant sida.

2.3.2 Estimations en France

Les estimations de la prise en charge tardive en France reposent sur deux types de données.

► Données issues du système de notification obligatoire

Le retard au dépistage a été évalué par l'InVS à partir de l'analyse des 14 078 sujets ayant développé un sida entre 1997 et 2005 et des notifications de l'infection par le VIH et du sida en 2005 (15). L'absence d'un recueil des chiffres de CD4 dans le cadre de la notification obligatoire de l'infection à VIH constitue cependant une limite importante à la connaissance des dépistages tardifs en France.

Sur la période 1997-2005, 47 % des sujets pour lesquels un diagnostic de sida a été porté présentaient un retard au dépistage. Par ailleurs, lorsque étaient confrontées les données de la notification obligatoire de l'infection par le VIH et du sida, les dépistages tardifs (définis comme des diagnostics simultanés d'infection par le VIH et de sida) représentaient en 2005 48 % du nombre de cas de sida et 16 % du nombre de découvertes de séropositivité (15).

► Données issues des cohortes et enquêtes multicentriques françaises

Depuis 2000, trois études ont cherché à évaluer la fréquence du retard au dépistage en France et à en déterminer les facteurs prédictifs, à partir de données issues de cohortes ou d'enquêtes multicentriques (39-41).

Si les schémas, périodes et populations d'étude variaient selon les études (tableau 11), une même définition du dépistage tardif était utilisée par les trois équipes : le retard au dépistage correspondait à un diagnostic de l'infection par le VIH au stade sida et/ou avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm³.

Dans l'étude de Delpierre *et al.*, portant sur 5 702 patients diagnostiqués pour une infection par le VIH entre janvier 1996 et juin 2005, et inclus dans la base de données NADIS constituée à partir des cohortes prospectives de tous les patients infectés par le VIH-1 suivis dans 6 centres hospitaliers en France, le retard au dépistage concernait 30,1 % de la population d'étude (n = 1718) (39). Pour 20,8 % des patients, le taux de CD4 au moment de la découverte de l'infection par le VIH n'était pas connu : il s'agissait d'une population plus jeune, plus fréquemment infectée par usage de drogues injectables. Cependant des

analyses de sensibilité réalisées en considérant ces sujets dont le statut CD4 était inconnu comme faisant partie des groupes dépistages tardifs ou non ne modifiaient pas les résultats. Une seconde étude menée par Delpierre *et al.*, publiée en 2007, a utilisé les données issues de l'enquête ANRS - EN12 - Vespa, enquête transversale multicentrique portant sur un échantillon randomisé et stratifié (sur le département et la taille de la file active) de 4 963 patients infectés par le VIH recrutés dans 102 consultations externes hospitalières assurant la prise en charge des patients (40). L'analyse a porté sur 1 077 patients adultes diagnostiqués pour le VIH-1 entre 1996 et 2003. Le retard au dépistage a été estimé, dans cette population, à 33,1 %. Malgré le schéma d'étude transversal (ne permettant pas de prendre en compte la surmortalité en cas de dépistage tardif), un taux de non-réponse estimé à 41 % (à l'origine de possibles biais de participation) et un taux de CD4 non documenté dans 11 % des cas, cette étude fournit une estimation valide du retard au dépistage sur un échantillon représentatif de la population des patients infectés par le VIH entre 1996 et 2003 et suivis en consultations hospitalières externes en 2002-2003.

L'étude de Lanoy *et al.* portant sur 18 721 patients inclus dans la base FHDH entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2002 et pris en charge dans 62 établissements hospitaliers au sein de 29 CISIH a, quant à elle, estimé la prise en charge tardive dans la population d'étude à 35,7 % (41). Les données les plus récentes portant sur les années 2003 à 2005 retrouvaient des chiffres compris entre 36,3 % en 2004 et 33,8 % en 2005 (données non publiées) : en retranchant de ces résultats le pourcentage de sujets pour lesquels le diagnostic de l'infection par le VIH datait de 3 mois ou plus, les taux de dépistages tardifs pouvaient être estimés entre 28,6 % en 2004 et 25,3 % en 2005.

Au total, malgré des schémas d'étude différents, les résultats de ces études portant sur des populations de personnes dont le diagnostic d'infection par le VIH a été établi entre 1996 et 2005 étaient convergents : la fréquence des dépistages tardifs était estimée entre 25 et 35 %.

2.3.3 Déterminants de la prise en charge tardive

► Principaux déterminants

Données issues du système de notification obligatoire

Certains facteurs liés à un retard au dépistage ont été mis en évidence à partir de l'analyse des données issues du système de notification obligatoire de l'infection par le VIH et du sida (15) : un âge supérieur à 40 ans, la nationalité étrangère (notamment Afrique subsaharienne) et le mode de contamination par rapports hétérosexuels. Cependant, si, dans la population susceptible de développer un sida actuellement, le dépistage tardif était plus fréquent chez les personnes hétérosexuelles originaires d'Afrique subsaharienne (55 % des cas de Sida), la proportion de personnes dépistées tardivement parmi la population dépistée actuellement pour le VIH était à peine plus élevée chez les hétérosexuels d'Afrique subsaharienne (13 %) que chez les homosexuels (10%) et était inférieure à celle retrouvée chez les hétérosexuels français (20 %) et les usagers de drogues injectables (29 %). Il semble ainsi qu'il y ait une amélioration du dépistage chez les personnes d'Afrique subsaharienne dans un contexte de poursuite de diffusion de l'infection à VIH.

Une enquête complémentaire menée entre novembre 2003 et août 2004 auprès de 267 personnes infectées par le VIH qui présentaient un taux de CD4 inférieur à 350/mm³ au moment de leur première prise en charge et recrutées auprès de 6 hôpitaux d'Île-de-France et un à Toulouse a permis de distinguer deux profils de sujets particulièrement concernés par l'accès tardif au dépistage (42) : d'une part des hommes contaminés par rapports homosexuels, nés en France et intégrés dans des réseaux sociaux et professionnels et d'autre part des femmes nées en Afrique subsaharienne vivant dans des conditions de précarité économique et sociale.

Données issues des cohortes et enquêtes multicentriques françaises

Dans l'étude de Delpierre *et al.*, portant sur 5 702 patients diagnostiqués pour une infection par le VIH entre janvier 1996 et juin 2005, et inclus dans la base de données NADIS, les facteurs indépendants associés au dépistage tardif identifiés par l'analyse multivariée étaient le sexe masculin, un âge supérieur ou égal à 30 ans et un mode de transmission autre que par rapports homosexuels (39). Il convient de noter que le statut de migrant, variable souvent associée au retard au dépistage, n'était pas recueilli.

La seconde étude menée par Delpierre *et al.*, publiée en 2007, à partir des données issues de l'enquête ANRS - EN12 - Vespa, a mis en évidence l'association, en analyse multivariée, entre le retard au dépistage d'une part et le mode de contamination par rapports hétérosexuels chez les hommes, le statut de migrant, l'âge et un antécédent d'usage de drogues injectables d'autre part (40).

Enfin, dans l'étude de Lanoy *et al.* portant sur 18 721 patients inclus dans la base FHDH entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2002, plusieurs caractéristiques étaient associées à la prise en charge tardive : un âge supérieur ou égal à 30 ans, le mode de transmission autre que par rapports homosexuels, le statut de femmes migrantes, le sexe masculin (41).

► Recours au dépistage et dépistage tardif dans des populations particulières

Plusieurs enquêtes spécifiques portant sur le recours au dépistage dans des populations ou des régions particulières fournissent des éléments d'information complémentaires sur les déterminants du retard au dépistage.

Les HSH

Les HSH semblent s'inscrire dans une stratégie de « suivi de sérologie VIH » plus systématique que la population générale (15,43,44) : plus de la moitié des répondants des enquêtes Presse Gay 2004 et Baromètre Gay 2005 déclaraient avoir réalisé leur dernier test de dépistage dans les 12 derniers mois (56 % et 55 % respectivement), cette proportion atteignant 64 % parmi les consultants HSH des CDAG. Ces habitudes de recours au dépistage ont permis aux HSH de découvrir plus rarement leur séropositivité au moment du diagnostic du sida (14 %). Cependant, cette proportion augmentait avec l'âge : 2 % chez les moins de 30 ans jusqu'à 33 % chez les 50 ans et plus.

Ce type de stratégie de dépistage semble corroboré par l'analyse des motifs de réalisation des tests de dépistage. Ainsi, les principales raisons évoquées par les répondants des enquêtes comportementales étaient la vérification régulière de leur sérologie (46 %), le souhait de ne plus protéger leurs rapports sexuels avec leur partenaire stable (24 %), la prise de risque au cours de rapports sexuels (21 %) ou des problèmes de santé (21 %). De même, dans les données de notification obligatoire de l'infection par le VIH, les principaux motifs de dépistage chez les HSH étaient la présence de signes cliniques ou biologiques (33 %) et la notion d'une exposition au VIH (32 %). La notion d'un recours précoce au dépistage chez les HSH exposés à un risque d'infection est suggérée également par la proportion élevée d'HSH découvrant leur séropositivité au moment d'une primo-infection et durant la période d'infection récente.

Les UDI

La proportion des UDI ayant réalisé un test de dépistage au moins une fois dans leur vie est très élevée (15). Ainsi, selon l'enquête Coquelicot, en 2004, ils étaient plus de 95 % à déclarer avoir été déjà testés au moins une fois dans leur vie pour l'infection par le VIH (45). La question qui se pose n'est donc pas tant celle du niveau de dépistage que de sa fréquence. Ainsi, selon les chiffres de la notification obligatoire de l'infection par le VIH en 2005, 29 % des UDI ont découvert leur séropositivité au stade sida. Mais seuls 15 % des UDI qui ont développé un sida ignoraient leur séropositivité. Il semble ainsi que la circulation du VIH dans cette population soit ancienne et relativement peu active et que les UDI recourent largement au dépistage : les découvertes de séropositivité au stade sida représentent une proportion importante des diagnostics d'infection par le VIH dès lors que le

nombre absolu de nouveaux diagnostics reste faible, mais une proportion faible des cas de sida (qui résultent de contaminations anciennes).

Les migrants

Le statut de migrant est souvent identifié comme un facteur de risque de dépistage tardif. Ainsi, par rapport aux femmes françaises, les femmes originaires d'Afrique subsaharienne avaient un risque de retard au dépistage 1,5 à 3 fois plus élevé et les hommes africains environ 2 à 4 fois plus élevé selon les études (15,41).

Cependant, les données les plus récentes issues de la notification obligatoire de l'infection par le VIH et du sida semblent indiquer une amélioration du dépistage dans cette population (15). Ainsi, même si elle restait plus élevée que chez les Français, la proportion de personnes de nationalité étrangère non dépistées pour le VIH au moment du diagnostic de sida a diminué depuis 2002, passant de 65 % à 57 % en 2005 (55 % chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne). Une même évolution est constatée en ce qui concerne le pourcentage de personnes étrangères découvrant leur séropositivité au stade sida : 16 % en 2005 contre 21 % en 2003.

L'analyse des recours au dépistage dans cette population tend à confirmer cette tendance récente à l'amélioration de l'accès au dépistage. Ainsi, selon les enquêtes transversales réalisées en CDAG, une augmentation de la proportion de consultants d'origine étrangère a pu être constatée entre 2000 et 2004 : de 5 % en 2000 à plus de 10 % en 2004. De plus, les migrants avaient plus souvent été testés au moins une fois dans leur vie que les autres consultants. Ce résultat était également retrouvé par l'enquête sur les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida des populations originaires d'Afrique subsaharienne conduite par l'Inpes en Île-de-France en 2005 (33,46) : 65 % des répondants déclaraient avoir déjà réalisé un test de dépistage du VIH au cours de leur vie (vs 54 % pour la population interrogée en métropole et 61,5 % dans les DFA). Si cette enquête retrouve un certain nombre de facteurs classiquement associés au recours au dépistage (âge entre 30 et 39 ans, proximité avec la maladie, activité sexuelle), elle met en évidence le rôle de frein au dépistage joué par les statuts d'immigration les plus précaires. Elle montre également que pour les populations originaires d'Afrique subsaharienne, le bilan de santé constitue une circonstance de dépistage prépondérante et qu'à l'inverse, la réalisation d'un test de dépistage à la suite d'une prise de risque est très peu citée par rapport à la population de métropole (5,3 % des hommes et 4,9 % des femmes vs 37,9 % et 27,8 % respectivement). À cet égard, la grossesse est un moment privilégié pour le diagnostic de l'infection par le VIH puisque 20 % des femmes de nationalité étrangère (et jusqu'à un tiers des femmes d'origine haïtienne) ont découvert leur séropositivité en 2005 à l'occasion du dépistage prénatal systématique contre 14 % des femmes françaises (15).

Il semble donc que le retard au dépistage constaté chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne soit plus lié à l'ancienneté de l'infection au moment de l'immigration qu'à l'absence de dépistage en France. L'enquête ANRS-EN12-Vespa fournit des arguments complémentaires à l'appui de cette hypothèse. Elle identifie certains facteurs associés à un retard au dépistage dans cette population (40) : un âge supérieur à 25 ans, l'absence d'une relation stable avec un partenaire et un délai entre l'arrivée en France et le diagnostic inférieur à 1 an. L'enquête ANRS-EN12-Vespa révèle également que les statuts d'immigration les plus précaires semblent être des freins au recours au dépistage. Les résultats de l'enquête « Retard » permettent à cet égard de distinguer deux types de populations originaires d'Afrique subsaharienne en accès tardif aux soins (42,47) : d'une part des hommes installés en France depuis longtemps, insérés dans des milieux de travail et bénéficiant d'un entourage familial et d'autre part, des femmes plus jeunes, arrivées récemment en France, sans emploi et vivant dans des conditions de précarité. Pour les premiers, la découverte tardive de la séropositivité est liée à un accès tardif au système de soins et à une méconnaissance des risques alors que pour les secondes, elle est associée au contexte de la migration.

Les départements français d'Amérique (DFA)

Les données épidémiologiques relatives à l'infection par le VIH mettent en évidence une épidémie particulièrement active dans les DFA, notamment en Guyane et en Guadeloupe, et caractérisée par un mode de transmission majoritairement hétérosexuel (13). Elles révèlent également un retard au dépistage plus fréquent qu'en métropole : parmi les personnes ayant découvert leur séropositivité entre 2004 et 2006, 37 % étaient à un stade avancé de l'infection dans les DFA contre 29 % en métropole ; le risque de prise en charge tardive, estimé à partir des données de la base FHDH en 2002, était multiplié par 1,3 dans les DFA par rapport à la métropole (13).

Nacher *et al.* ont cherché à identifier les facteurs associés à une prise en charge tardive de l'infection par le VIH en Guyane auprès de 1 952 patients inclus dans la FHDH entre le 1^{er} janvier 1992 et le 31 décembre 2003 (48). En analyse multivariée, l'âge, le sexe masculin et la nationalité étrangère étaient associés de façon indépendante avec un taux de CD4 bas au moment du diagnostic. En particulier, les personnes de nationalité haïtienne avaient un risque 1,9 fois plus élevé que les Français d'être prises en charge tardivement (IC 95% [1,5-2,4]). De même, un âge supérieur ou égal à 41 ans était associé à un risque augmenté de prise en charge tardive (OR = 1,3 – IC 95 % [1,06-1,7] pour les 41-60 ans et OR = 1,8 – IC 95 % [1,1-2,8] pour les 60 ans et plus par rapport aux 31-40 ans). Enfin, les hommes avaient 1,8 fois plus de risque d'être dépistés tardivement que les femmes. Par ailleurs, aucune amélioration n'était constatée en termes de précocité de prise en charge sur les 12 années de suivi.

L'enquête ANRS-EN16-KABP-DFA sur les connaissances, attitudes et comportements des populations face au VIH/sida, réalisée en 2004 auprès d'un échantillon aléatoire de 3014 personnes âgées de 18 à 69 ans, permet d'éclairer le recours au dépistage dans les DFA (33,49). Si les populations des DFA recouraient au dépistage plus fréquemment que celles vivant en métropole (proportion de personnes indiquant avoir réalisé au moins un test de dépistage au cours des 12 derniers mois de 17 % vs 7 % en métropole chez les hommes et 18 % vs 10 % chez les femmes), ce dépistage semblait s'intégrer moins naturellement dans une démarche de prévention. En effet, le recours au dépistage apparaissait peu corrélé aux comportements sexuels chez les hommes, notamment au nombre de partenaires sexuels déclaré au cours des 12 derniers mois. De même, la part importante des tests de dépistage réalisés à l'occasion de bilans sanguins (dont les examens prénatals) distinguait les circonstances de dépistage citées dans les DFA par rapport à la métropole chez les hommes comme chez les femmes.

Les résultats de l'enquête ANRS-EN12-Vespa permettent de caractériser de façon plus précise les personnes dépistées tardivement dans les DFA (13). Le retard au dépistage, parmi les 204 personnes diagnostiquées entre 1996 et 2003, apparaissait principalement associé à l'isolement (absence d'enfants et de relation de couple). Le sexe et le statut de migrant n'étaient en revanche pas liés au dépistage tardif. Cependant, la petite taille des effectifs inclus dans l'analyse multivariée limitait la possibilité de mise en œuvre de traitements statistiques à des échelles démographiques plus réduites au niveau de communautés ou groupes spécifiques (Haïtiens, usagers de crack...).

Enfin, différents facteurs ayant trait à l'environnement social s'ajoutent pour rendre plus difficile l'accès au dépistage, en particulier pour les migrants (36). Les difficultés d'accès aux droits se conjuguent aux problèmes liés à la situation administrative des personnes étrangères dans un contexte de précarité sociale pour constituer autant de barrières au dépistage et à la prise en charge.

2.3.4 Synthèse

Au total, la prise en charge tardive de l'infection par le VIH apparaît fréquente en France, concernant entre un quart et un tiers des personnes infectées. Elle est plus fréquente chez

les sujets plus âgés, les hommes hétérosexuels, les migrants et dans les DFA (notamment en Guyane).

Ce retard au dépistage se reflète dans la prévalence de l'infection par le VIH non diagnostiquée. Cette dernière a été estimée en France par le CNS à partir des données de prévalence totale et de la file active hospitalière (données de la base FHDH redressées à partir d'un taux d'exhaustivité estimé à 50-60 %) (50). Une estimation moyenne de 40 000 personnes infectées ignorant leur séropositivité en 2005 a été proposée (fourchette comprise entre 18 000 et 61 000).

Ce retard au dépistage s'accompagne parfois d'un défaut de suivi initial à l'issue du diagnostic. Ainsi, une analyse des facteurs associés à la perte de vue parmi les 34 835 patients inclus dans la base FHDH en 1999 a permis de mettre en évidence le rôle des diagnostics récents (38). La prévalence globale de la perte de vue était estimée à 8,5 % en 1999. Les patients diagnostiqués récemment apparaissaient comme plus susceptibles d'être perdus de vue : le taux de perdus de vue atteignait 16,8 % parmi les patients dont le diagnostic datait de moins d'un an. Par ailleurs, parmi ces patients, la perte de vue était plus fréquente chez les migrants (OR = 1,3 – IC 95 % [1,0-1,5]), chez les patients dont le groupe de transmission n'était pas associé à des rapports homosexuels (OR = 2,4 – IC 95 % [1,8-3,0] chez les UDI et OR = 1,4 – IC 95 % [1,1-1,7] en cas de transmission par rapports hétérosexuels), et chez les patients n'ayant jamais présenté de sida. La première année apparaît donc comme une étape majeure de fidélisation à la filière de soins.

Bien que documenté, le retard au dépistage de l'infection par le VIH en France n'est pas caractérisé de façon complète. Au contraire d'autres pays développés, en particulier des États-Unis, certaines informations ne sont pas disponibles en France, concernant notamment les populations qui ne se font pas dépister ou dont le recours au dispositif de dépistage n'est pas en rapport avec leur exposition au risque. Si les enquêtes de comportement permettent d'approcher les modes de recours au dépistage en population générale et dans certaines populations spécifiques, elles ne fournissent pas de description précise des sous-populations mal rejointes par le dispositif actuel de dépistage. Cet état de fait constitue une difficulté importante dans le cadre de la réflexion sur l'évolution des stratégies de dépistage de l'infection par le VIH et notamment sur la place des TDR.

Tableau 11. Méthodes et résultats des études évaluant le retard au dépistage en France.

Auteur, année, pays, référence	Schéma d'étude	Source de données	Population	Résultats Retard au dépistage		Commentaires
				Fréquence	Facteurs associés	
Delpierre, 2006, France (39)	Étude de cohorte prospective	Base de données NADIS constituée à partir des cohortes prospectives de tous les patients infectés par le VIH-1 suivis dans 6 centres de référence en France	Tous les patients diagnostiqués entre janvier 1996 et juin 2005 N = 5 702 % hommes 69,4 % Âge moyen 37 ± 11 ans	30,1 %	Sexe masculin Âge ≥ 30 ans Mode de transmission autre que par rapports homosexuels	Taux de CD4 non documenté dans 20,8 % des cas Pas de recueil du statut de migrant
Delpierre, 2007, France (40)	Étude transversale	Données de l'enquête ANRS-EN12-Vespa conduite entre décembre 2002 et septembre 2003 dans 102 consultations externes hospitalières	Tous les patients diagnostiqués entre 1996 et 2003 N = 1 077 (sur un total de 4 963 patients éligibles) % hommes 67,9 % Âge moyen 37 ± 10,9 ans	33,1 %	Âge Hommes hétérosexuels (/ homosexuels) Migrants UDI dans le passé	Taux de non-réponse de 41 % avec risque de biais de participation Taux de CD4 non documenté dans 11 % des cas
Lanoy, 2007, France (41)	Étude de cohorte prospective	Base de données hospitalières française FHDH incluant les patients pris en charge dans 62 hôpitaux au sein de 29 CISIH depuis 1992	Tous les patients diagnostiqués et inclus dans la base entre janvier 1997 et décembre 2002 N = 18 721 (sur une population de 25 329) % hommes 70,2 % Âge < 40 ans 68,2 %	35,7 %	Sexe masculin Âge ≥ 30 ans Migrants Mode de transmission autre que par rapports homosexuels	Taux de perdus de vue de 8,5 % à 1 an dans la base FHDH

3 Vers un changement de paradigme en matière de dépistage de l'infection par le VIH ?

3.1 Émergence de nouvelles réflexions en matière de dépistage de l'infection par le VIH

Toutes ces évolutions ont suscité l'émergence de réflexions, à la fin des années 1990 et au début des années 2000, concernant les fondements des stratégies de dépistage de l'infection par le VIH.

3.1.1 Remise en cause de « l'exceptionnalisme » en matière de lutte contre l'infection par le VIH

Certains ont soutenu la nécessité d'une remise en question de « l'exceptionnalisme » en matière de lutte contre le VIH et appelé à une normalisation des principes fondant le dépistage de l'infection par le VIH. Il s'agissait, selon de Cock, de « *considérer désormais le VIH/sida comme les autres maladies infectieuses pour lesquelles un diagnostic précoce est essentiel afin de délivrer des thérapeutiques et des mesures préventives appropriées, dans le respect du consentement éclairé et de la confidentialité* » (26).

L'approche « classique » du dépistage de l'infection à VIH, en raison des exigences d'un consentement éclairé expressément formulé et de la séparation entre dépistage et soins de routine, ne permettrait plus de répondre aux besoins en matière de diagnostic, de traitement et de contrôle de l'infection par le VIH (27). Non seulement elle échouerait à identifier de façon précoce les personnes infectées qui pourraient bénéficier d'un traitement antirétroviral, mais également elle pourrait perpétuer la stigmatisation associée au VIH en centrant le dépistage autour de la notion de comportements à risque.

Au travers de ces débats, on assiste à un renversement de l'axiome central du paradigme fondant jusqu'à présent le dépistage de l'infection par le VIH (25). Ainsi ce ne serait plus « l'exceptionnalisme » qui soustrairait la politique de lutte contre le VIH au risque de contre-productivité en évitant la stigmatisation des personnes infectées mais bien plutôt à l'inverse l'approche de santé publique traditionnelle.

3.1.2 Un nouveau modèle de dépistage

Plusieurs auteurs ont donc proposé de renouveler le modèle du dépistage de l'infection par le VIH fondé uniquement sur la notion de comportements à risque en soutenant l'idée d'un dépistage en routine proposé dans des structures d'offres de soins variées accompagné d'une standardisation du consentement éclairé verbal, d'un transfert des ressources du counseling pré-test obligatoire (considéré comme un obstacle au dépistage pour certains) vers un counseling post-test effectif et d'un renforcement du lien entre dépistage et prise en charge thérapeutique chez les personnes séropositives (51,52).

3.1.3 Évolution des positions internationales

Ce changement de paradigme en matière de dépistage de l'infection par le VIH a été progressivement intégré au niveau international et aux États-Unis.

► Positions de l'Organisation mondiale de la santé

L'OMS a progressivement infléchi à partir de 2004 sa position sur le dépistage dans le sens de la systémativité. Elle s'est ainsi prononcée en faveur d'une politique d'offre du dépistage en routine dans les pays en développement confrontés à une forte prévalence d'infection par le VIH et disposant d'un accès aux traitements antirétroviraux pour les personnes infectées (53). Plus récemment, en mai 2007, après une phase de consultation, de nouvelles recommandations ont été produites à l'intention des professionnels de santé dans les

structures de soins, proposant la mise en œuvre de stratégies « *opt-out* » à l'initiative des soignants (54).

► **Positions des *Centers for Disease Control and prevention***

Un chemin identique a été emprunté par les CDC aux États-Unis à partir de 2001.

En 2001, les CDC ont ainsi publié des recommandations en faveur d'une proposition de dépistage en routine par les professionnels de santé dans les zones géographiques où la prévalence de l'infection par le VIH était supérieure ou égale à 1 % et parmi les personnes ayant des comportements à risque, quelle que soit la prévalence du VIH (55).

En 2003, une nouvelle initiative a été lancée par les CDC intitulée « *Advancing HIV Prevention : New Strategies for a Changing Epidemic – United States, 2003* » (56). L'objectif était d'améliorer le diagnostic précoce de l'infection à VIH et les liens entre dépistage et soins. À cette fin, les CDC proposaient d'intégrer le dépistage de l'infection par le VIH dans les soins de routine dans les zones géographiques où la prévalence de l'infection à VIH dépassait 1 %, de mettre en œuvre de nouveaux modèles de dépistage, en dehors des structures traditionnelles d'offres de soins, par le recours notamment aux TDR.

Enfin, en 2006, les CDC ont révisé leurs recommandations en matière de dépistage de l'infection par le VIH (57). Le dépistage de l'infection par le VIH est désormais recommandé pour les patients dans toutes les structures d'offres de soins après notification que le test sera réalisé sauf si le patient s'y oppose (« *opt-out screening* »). Par ailleurs, un consentement écrit distinct au dépistage de l'infection par le VIH ne devrait pas être obligatoire, le consentement général aux soins étant considéré comme suffisant. Enfin, le counseling ne devrait pas être obligatoirement associé au dépistage de l'infection par le VIH dans les structures d'offres de soins.

3.2 Évolution des positions en France

Ce débat a été soulevé en France récemment à l'initiative notamment du Conseil national du sida et des associations impliquées dans la lutte contre le VIH.

3.2.1 Le rapport du Conseil national du sida de novembre 2006

À la suite de certaines inquiétudes concernant l'avenir de l'organisation du dépistage de l'infection par le VIH en France et à l'invitation du groupe d'experts Yéni sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH (rapport Yéni de juin 2006 (2)), le CNS s'est saisi de la question de l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France (50). Dans un rapport adopté en séance plénière le 16 novembre 2006, il a élaboré les recommandations suivantes autour de 5 axes :

- Élargissement de la proposition de tests de dépistage
 - généraliser la proposition de tests de dépistage, soumis à l'accord du patient, dans les régions à forte prévalence, lors des recours aux soins, pour la population sexuellement active, tout en rappelant que les dépistages à l'insu des patients sont formellement proscrits ;
 - inciter fortement au dépistage les hommes ayant eu des relations sexuelles avec des hommes ;
 - généraliser la proposition de tests de dépistage dans l'offre globale d'un bilan de santé au sein des permanences d'accès aux soins de santé, des centres de santé, des centres de planification et d'éducation familiale, des structures de « bas seuil », des centres d'examen périodiques de santé des caisses d'assurance maladie et des accueils des associations humanitaires de santé ;
 - généraliser les tests de dépistage associés au dépistage des hépatites, dans les centres d'accueil pour usagers de drogue et par les associations en charge de la réduction des risques ;
 - assurer une meilleure promotion par les associations de la proposition de dépistage dans le parcours spécifique d'accueil des migrants au sein d'une offre globale d'un bilan de santé ;

- soutenir les actions associatives d'accompagnement des personnes à fort risque d'exposition vers les structures de dépistage et de soins ;
- assurer une meilleure couverture de la proposition de tests de dépistage au moment de l'incarcération et au cours de celle-ci ;
- former les médecins généralistes à la proposition du dépistage, à la réalisation du test rapide et au rendu du test.
- Rôle des CDAG
 - renforcer la capacité des CDAG à accueillir les populations à fort risque d'exposition ;
 - orienter l'activité des CDAG vers les populations en situation de difficulté d'accès aux soins ;
 - permettre aux CDAG de proposer l'accès au traitement prophylactique post-exposition ;
 - financer les CDAG hospitalières et extra-hospitalières en fonction des besoins et selon les objectifs fixés localement ;
 - élargir les horaires d'ouverture des CDAG dans les zones à haute prévalence ;
 - rendre possible la levée de l'anonymat dans les CDAG, lors de la consultation médicale, pour favoriser l'accompagnement dans le parcours de soin.
- Questions d'anonymat
 - permettre dans les DOM aux médecins de ville ou hospitaliers de pouvoir prescrire un dépistage de l'infection par le VIH dont la réalisation garantisse la confidentialité ou l'anonymat ;
 - intégrer dans les DOM les CDAG dans des structures de soins généralistes afin de mieux assurer l'anonymat.
- Évolution du counseling
 - proposer les tests avec ou sans counseling en fonction des situations ;
 - renforcer le counseling lors des consultations liées à des demandes de test de dépistage après des prises de risques ou changements dans la vie sexuelle ;
 - améliorer le counseling dans les structures spécialisées dans le dépistage des IST et du VIH ;
 - permettre la réalisation du counseling par du personnel formé, sans le limiter à la sphère médicale ;
 - rappeler aux laboratoires d'analyses biologiques les bonnes pratiques en matière de transmission des résultats.
- Recours aux TDR sanguins
 - évaluer la pertinence de l'utilisation d'un seul test de dépistage dans la stratégie de dépistage des anticorps anti-VIH ;
 - élargir, après évaluation de leurs performances et validation par les autorités compétentes, l'utilisation des TDR sanguins, qui pourraient alors être les seuls tests utilisés ;
 - rendre possible la réalisation de TDR sanguins par le personnel médical ou par délégation de tâches après validation des compétences.

3.2.2 Les initiatives des associations

Les mêmes circonstances ayant présidé à l'élaboration des recommandations du CNS sur le dispositif de dépistage de l'infection par le VIH ont suscité un certain nombre de réflexions au sein du milieu associatif impliqué dans la lutte contre le VIH autour de nouveaux modèles de dépistage. En particulier les craintes générées par la mise en application de la recentralisation des compétences en matière de lutte contre les IST dans le cadre de la loi du 13 août 2004 relative aux libertés et aux responsabilités locales ont poussé certaines associations à s'interroger sur la place des CDAG dans le dispositif de dépistage de l'infection par le VIH. Une réflexion plus globale sur le dépistage a alors été initiée afin de tenir compte de l'évolution de l'épidémie de VIH depuis la fin des années 1990.

Certains ont ainsi considéré que « *le dépistage (avait) besoin d'être réinterrogé au regard de ce qu'est l'épidémie aujourd'hui* ». L'idée a ainsi émergé que le dispositif conçu et mis en place à la fin des années 1980 ne permettait plus de répondre aux nouvelles réalités de

l'épidémie. Le souhait d'une rupture avec un modèle de dépistage très centralisé et médicalisé et d'une réintégration du dépistage dans la politique de prévention a été avancé. Ces réflexions se sont focalisées en particulier sur la place des TDR dans le dispositif. S'appuyant sur les expériences menées dans certains pays européens, l'idée d'une création de lieux alternatifs proposant des TDR s'est développée au sein des milieux associatifs français. Elle s'est traduite notamment par l'élaboration de différents projets dont le contenu est décrit plus loin.

Objectifs et portée du document

Deux objectifs généraux ont été poursuivis dans le cadre de ces recommandations en santé publique :

- évaluer la pertinence d'une modification des modalités de réalisation des tests de dépistage et en particulier préciser la place des TDR ;
- évaluer la pertinence d'une évolution des stratégies et du dispositif de dépistage.

Afin de tenir compte des attentes particulières exprimées autour de la question des TDR, il a été décidé de publier les résultats de cette évaluation en deux temps. **Le présent document aborde les questions d'évaluation relatives au premier objectif sus-cité.** Cependant, on ne saurait dissocier l'approche technologique concernant les tests de dépistage et leurs modalités de réalisation du cadre stratégique plus général. Dans l'ensemble du document, les tests de dépistage de l'infection par le VIH sont ainsi envisagés comme des **outils au service de stratégies de dépistage.**

Les cibles professionnelles principales de ces recommandations en santé publique sont les médecins généralistes, les biologistes, les infectiologues, les professionnels travaillant dans les CDAG, les CIDDIST, les centres de planification et d'éducation familiale et les centres de PMI ainsi que des associations de patients et d'usagers.

Méthodologie

1 Définition du champ de l'évaluation

1.1 Limites du champ de l'évaluation

L'évaluation réalisée a considéré l'ensemble des techniques de diagnostic biologique utilisées dans le cadre du dépistage de l'infection par le VIH. Cependant l'accent a été mis sur les tests sérologiques.

Le dépistage a été défini à titre principal comme la réalisation de tests chez des sujets asymptomatiques. Cependant, il a paru pertinent de ne pas exclure du champ des recommandations les patients présentant des symptômes cliniques évocateurs d'une primo-infection, d'une infection établie par le VIH ou de sida. Les tests de dépistage réalisés dans le cadre du don de sang, de tissus ou d'organes ainsi que chez les sujets transplantés, porteurs d'une hépatite virale chronique ou hémodialysés n'ont pas été considérés. Les techniques de diagnostic utilisées dans le cadre de la surveillance épidémiologique de l'infection par le VIH n'ont pas été évaluées.

Tous les types, groupes et sous-types de VIH ont été considérés : VIH-1 et VIH-2, VIH-1 des groupes M, N et O, sous-types B et non-B du groupe M du VIH-1.

L'évaluation a concerné le dépistage de l'infection par le VIH chez les sujets de plus de 18 mois, y compris les femmes enceintes. Ont été exclus les enfants de moins de 18 mois en raison des particularités du diagnostic biologique de l'infection par le VIH à ces âges.

Enfin, l'évaluation a également porté sur les tests de dépistage réalisés dans certaines circonstances d'exposition (accidents d'exposition au sang, exposition sexuelle).

1.2 Sélection des questions abordées

Dans le cadre de ce premier axe d'évaluation portant sur la pertinence d'une modification des modalités de réalisation du dépistage et du diagnostic biologique de l'infection par le VIH, plusieurs questions ont été retenues à l'issue d'une analyse des enjeux actuels du dépistage et d'une explicitation des attentes de la DGS en lien avec l'InVS, l'Afssaps et le CNS :

- Peut-on envisager l'utilisation d'un seul test de dépistage ? À quelles conditions ?
- Dans l'éventualité d'un maintien des deux tests de dépistage, de quelle manière gérer la discordance entre les résultats des tests ?
- Quel intervalle de temps peut-on retenir avant de considérer une personne ayant eu une exposition supposée à un risque comme séronégative ?
- Quelle est la performance des TDR ? Selon quel schéma de dépistage peuvent-ils être proposés ? À quelles conditions ? Dans quelles circonstances ? Pour quelles populations ? Dans quelles structures ? Qui peut les proposer ? Quelle formation et encadrement sont nécessaires ?
- Quelle peut être la place des autres types de prélèvement (salivaire, urinaire, capillaire) ?
- Peut-on améliorer la procédure de remise des résultats du test de dépistage ?

2 Sélection des critères d'évaluation

La sélection des critères d'évaluation a tenu compte de la question abordée. Ainsi si seuls des critères de performance et de sécurité ont été considérés dans le cas de la définition des principes généraux fondant la stratégie de dépistage et diagnostic biologique de l'infection par le VIH et d'une exposition récente supposée, des critères de jugement plus nombreux portant sur l'efficacité, la sécurité mais aussi l'impact économique, les aspects organisationnels, psychologiques et sociaux ou éthiques ont été retenus dans le cadre de l'évaluation de la place des TDR.

► Efficacité

Les critères d'efficacité retenus dans tous les cas ont correspondu aux mesures de la performance intrinsèque et extrinsèque des tests de dépistage. Ont été ainsi évaluées la sensibilité et la spécificité analytiques ainsi que la sensibilité et la spécificité cliniques des tests. La sensibilité sur panels de séroconversion a également été étudiée.

Dans le cas des TDR, outre les critères de performance ci-dessus, ont été également évalués les critères d'efficacité clinique suivants :

- recours au dépistage et atteinte de la population n'ayant jamais été testée auparavant ;
- réception des résultats du test ;
- orientation et prise en charge médicale ;
- modifications des comportements.

Parmi ceux-ci, le plus pertinent est certainement le taux de recours de la population n'ayant jamais été dépistée auparavant. En pratique, ce critère est très rarement documenté dans la littérature.

► Sécurité

La dimension de sécurité a été abordée principalement à travers les conséquences psychologiques négatives éventuelles des résultats faussement positifs et faussement négatifs des tests.

► Impact économique de l'utilisation des TDR

L'impact économique de l'utilisation des TDR comparativement aux tests conventionnels a fait l'objet d'une analyse dans des circonstances particulières (accident d'exposition au sang, population de femmes enceintes).

► Qualité et aspects organisationnels

La qualité a été évaluée par la reproductibilité, la variabilité de l'interprétation subjective du test et le taux d'échec global de la technique.

Des critères de simplicité de réalisation du test ont été considérés également.

Enfin, les implications organisationnelles de la mise en œuvre des TDR ont fait l'objet d'une évaluation.

► Aspects psychologiques et sociaux

L'acceptabilité et les préférences individuelles ont fait l'objet d'une réflexion dans le cadre du développement des TDR et de la définition de leur place dans la stratégie de dépistage proposée en France. L'acceptabilité des TDR selon leur lieu de pratique et les préférences des individus pour un rendu plus ou moins rapide des résultats ou dans des sous-groupes de population particuliers (adolescents, femmes enceintes, population à risque élevé de contamination, population carcérale, population de sans domicile fixe) ont notamment été analysées.

► Aspects éthiques et légaux

Les aspects éthiques et légaux ont été considérés dans le cas des TDR et en particulier ceux pouvant être réalisés à domicile. Le respect du principe d'autonomie de la personne et

des principes de bienfaisance et non-malfaisance a fait l'objet d'une attention particulière dans ce cadre-là.

Les aspects légaux concernant la place des différents professionnels de santé et des non-professionnels dans la réalisation des TDR et l'interprétation de leur résultat ont également fait l'objet d'une analyse.

► **Impact**

L'impact de l'utilisation des TDR a été apprécié en particulier concernant le dépistage des autres IST.

3 Sélection des études

L'évaluation de la pertinence d'une modification des modalités de réalisation des tests de dépistage de l'infection par le VIH a reposé à titre principal sur une revue systématique et critique de la littérature. La stratégie de recherche documentaire a été précisée dans la partie « Méthode de travail ». Sont développés ici les critères retenus pour la sélection des études portant sur la performance des tests et sur l'utilisation des TDR.

3.1 Critères généraux

Ont été sélectionnées les études originales, à l'exclusion des lettres et abstracts (sauf cas particulier), portant sur des thématiques en lien avec les questions identifiées et correspondant au champ d'évaluation délimité plus haut.

Les études réalisées aux États-Unis, au Canada, en Australie et en Europe de l'Ouest ont été incluses à titre principal, en raison de la similarité des caractéristiques de l'épidémie d'infection par le VIH dans ces zones géographiques. Cependant, les études réalisées dans les pays en développement ont été retenues dès lors qu'elles portaient sur les performances et les bénéfices cliniques de l'utilisation des TDR et qu'elles pouvaient se révéler utiles pour alimenter la réflexion sur les stratégies de dépistage dans des situations particulières (en particulier en Guyane).

3.2 Critères spécifiques aux études de performance

Dans le cas de l'évaluation de la performance des tests sérologiques de dépistage, la revue de la littérature a inclus :

- les études prospectives ou rétrospectives et les études sur panels informatifs,
- évaluant un test ELISA combiné⁴³ ou un TDR, marqués CE et commercialisés en France,
- par rapport à un test de référence valide,
- selon au moins un des critères de performance retenus.

3.3 Critères spécifiques aux études portant sur l'utilisation des TDR

Dans le cas de l'évaluation des bénéfices cliniques de l'utilisation des TDR, l'analyse critique de la littérature a considéré :

- les essais contrôlés randomisés, les études contrôlées non randomisées et les études avant-après, à l'exclusion des études observationnelles,
- évaluant un TDR, marqué CE ou non et commercialisé en France ou non,
- par rapport à un test ELISA conventionnel,

⁴³ Un test ELISA est dit combiné lorsqu'il permet la détection simultanée des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 et de l'antigène p24 (cf. glossaire).

- chez des sujets âgés de 18 ans et plus, y compris les femmes enceintes, séronégatifs ou ne connaissant pas leur statut sérologique et réclamant un test de dépistage de l'infection par le VIH,
- dans une structure traditionnelle d'offre de soins ou une structure alternative,
- selon au moins un des critères d'efficacité clinique retenus.

La revue de la littérature a inclus toutes les études, y compris observationnelles, utiles à l'appréciation des critères d'évaluation autres que les critères d'efficacité clinique.

Par ailleurs, une analyse des pratiques d'utilisation des TDR a été réalisée dans les pays industrialisés à partir d'une revue ouverte de la littérature.

Les critères de sélection des articles économiques sont détaillés dans le paragraphe portant sur l'impact économique de l'utilisation des TDR dans la littérature internationale.

Modalités de dépistage et diagnostic de l'infection par le VIH : principes généraux

Le dépistage de l'infection par le VIH repose à titre principal sur la recherche des anticorps anti-VIH par un test sérologique de dépistage de type ELISA, dont la présence est confirmée par WB. La réglementation française prévoit par ailleurs l'utilisation de « deux réactifs mixtes (VIH1 et 2) différents revêtus du marquage CE, dont au moins un réactif utilisant une technique ELISA mixte »⁴⁴, pour effectuer le dépistage des anticorps anti-VIH.

L'évolution de la performance des tests de dépistage de l'infection par le VIH pose la question du maintien de la pertinence de l'obligation du recours à deux réactifs de dépistage, obligation qui constitue une particularité française par rapport aux algorithmes de dépistage appliqués dans les pays industrialisés.

L'objet de ce chapitre est de réévaluer les principes généraux de la stratégie de dépistage et de diagnostic biologique de l'infection par le VIH en France, à partir d'une revue des recommandations développées sur le sujet dans certains pays occidentaux et d'une analyse des performances des tests de dépistage les plus récents.

La question des modalités de dépistage pertinentes en cas d'exposition récente supposée sera abordée dans le chapitre suivant.

1 Les recommandations existantes

Sont présentées les recommandations portant sur les tests de dépistage et de confirmation de l'infection par le VIH et développant des algorithmes de dépistage publiées par les institutions nationales d'évaluation ou sociétés savantes dans un certain nombre de pays occidentaux (États-Unis, Canada, Australie, Grande-Bretagne et autres pays d'Europe de l'Ouest) en langue anglaise ou française depuis 2000.

1.1 Recommandations américaines

► Recensement

Depuis 2000, trois recommandations ont été publiées par les CDC et l'USPSTF, qui abordent la question des tests et algorithmes de dépistage de l'infection par le VIH :

- une recommandation élaborée par les CDC en 2001 (55), révisant l'ensemble des recommandations précédentes des CDC sur le sujet (recommandations de 1986, 1987, 1993 et surtout 1994) et fondée sur le plan méthodologique sur l'approche développée par l'USPSTF ;
- une recommandation publiée par l'USPSTF en 2005 (58), actualisant les recommandations précédentes de 1996, à partir d'une revue systématique extensive de la littérature menée par l'*Oregon Evidence-Based Practice Center* pour le compte de l'*Agency for Healthcare Research and Quality* ;
- une recommandation publiée par les CDC en 2006 (57), proposant une révision des recommandations de 2001 dans le cadre d'un processus initié en 2003 avec la définition de nouvelles orientations stratégiques en matière de dépistage de l'infection par le VIH (56), et fondée sur une revue systématique de la littérature dont la méthodologie n'est pas précisée.

Une autre recommandation publiée par l'*AIDS Institute* pour le compte du *New York State Department of Health* en 2004 a également été retrouvée (59).

⁴⁴ Arrêté du 28 avril 2003 fixant les conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dépistage et de confirmation des anticorps anti-VIH1 et 2 et des anticorps anti-HTLV1 et II.

► Synthèse

Toutes les recommandations publiées aux États-Unis depuis 2000 et abordant la question des tests de dépistage de l'infection par le VIH rappellent le même algorithme standard de dépistage, défini en 1987 par les CDC : un individu ne peut être considéré comme séropositif pour le VIH qu'en cas de test EIA réactif de façon répétée⁴⁵ et après confirmation par un test de type WB ou IFA (*Immunofluorescent assay*) ; un résultat négatif au test EIA initial signe l'absence d'infection par le VIH sauf en cas d'exposition récente (55).

Cet algorithme de dépistage n'a pas été modifié dans les recommandations les plus récentes, publiées par l'USPSTF en 2005 et les CDC en 2006 (57,58).

La question de la gestion des résultats indéterminés de WB a également été abordée. Selon les CDC, en cas de WB indéterminé, un nouveau test devrait être effectué un mois plus tard (55). Les méthodes de détection de l'acide nucléique pourraient aussi être utilisées dans cette situation, notamment si des résultats indéterminés sont obtenus de façon répétée au WB (55,59).

1.2 Recommandations britanniques

► Recensement

En Grande-Bretagne, quatre recommandations portant sur les tests et algorithmes de dépistage de l'infection par le VIH ont été élaborées depuis 2000 par la *Health Protection Agency*, le *Royal College of Physicians* et la *British Association of Sexual Health and HIV* :

- Les recommandations publiées en 2003 par la *Health Protection Agency* dans le cadre de son *HIV Laboratory Diagnosis Forum* constituent le document de référence auquel renvoient la plupart des autres recommandations britanniques sur le dépistage de l'infection par le VIH (60). Bien qu'aucune précision ne soit donnée sur la méthodologie d'élaboration de ces recommandations, elles évoquent de façon très détaillée les différentes situations pratiques qui peuvent être rencontrées dans le cadre du diagnostic biologique de l'infection par le VIH.
- Le *Royal College of Physicians* a élaboré en 2005 des recommandations en direction des médecins généralistes, à partir d'une revue systématique de la littérature (61). Il s'agit d'une version résumée des recommandations publiées en 2006 sous l'égide de la *British Association of Sexual Health and HIV*.
- Le *Clinical Effectiveness Group* de la *British Association of Sexual Health and HIV* a proposé en 2006 des recommandations concernant le dépistage de l'infection par le VIH chez des sujets fréquentant les dispensaires antivénéériens (61). Ces recommandations, élaborées à partir d'une revue systématique de la littérature, s'adressent à tous les professionnels de santé quelle que soit la structure de soins dans laquelle ils travaillent.
- Le *Bacterial Special Interest Group* de la *British Association of Sexual Health and HIV* a publié en 2006, à la demande du *Clinical Effectiveness Group*, des recommandations sur le dépistage des infections sexuellement transmissibles y compris l'infection par le VIH en direction des professionnels travaillant dans les dispensaires antivénéériens (62).

Ces différentes recommandations ont donné lieu à l'élaboration de standards et référentiels de pratiques à destination :

- des services en charge de l'infection par le VIH (63,64) ;
- des services en charge de la santé sexuelle (65).

⁴⁵ C'est-à-dire réalisé deux fois.

► Synthèse

La *Health Protection Agency* a proposé en 2003 dans le cadre de ses recommandations à destination des laboratoires d'analyses de biologie médicale un algorithme de dépistage de l'infection par le VIH (60). Celui-ci prévoit l'utilisation initiale d'un test mixte de dépistage ELISA de 4^e génération de façon préférentielle ou à défaut de 3^e génération. En cas de résultat négatif de ce test, le sujet peut être considéré comme séronégatif sauf s'il a été récemment exposé à un risque de contamination. En cas de résultat positif, le prélèvement doit être testé à nouveau par le même réactif ELISA. Si le résultat est à nouveau positif, un test de confirmation doit être effectué : la stratégie recommandée en Grande-Bretagne repose sur l'emploi de deux tests EIA de principes différents ou d'un IB. Afin d'exclure des problèmes d'étiquetage ou d'identification du patient, un second échantillon pour confirmation de la séropositivité au VIH doit toujours être prélevé. Enfin, la *Health Protection Agency* recommande le dépistage sur sérum plutôt que sur des matrices telles que la salive ou l'urine.

Les recommandations les plus récentes n'ont pas apporté de modifications à cet algorithme de dépistage.

1.3 Recommandations canadiennes

En 2006, l'Agence de santé publique du Canada a publié de nouvelles recommandations portant sur les infections sexuellement transmissibles (66). Cette révision des précédentes recommandations datant de 1998 est issue d'une revue systématique de la littérature et a recouru à la méthodologie de l'USPSTF.

En ce qui concerne le dépistage et le diagnostic biologique de l'infection par le VIH, l'Agence de santé publique du Canada rappelle que :

- un test EIA positif doit être confirmé par un test de confirmation (autre EIA ou WB) sur le même échantillon ;
- il convient de répéter tous les tests initialement positifs sur un second échantillon afin d'écartier une erreur de manipulation et de confirmer le diagnostic.

1.4 Recommandations australiennes

Un algorithme de dépistage a été développé par le *National Serology Reference Laboratory* en Australie (24). Le diagnostic biologique de l'infection par le VIH repose sur l'utilisation d'un premier test de dépistage de type EIA sur sérum ou plasma. Un résultat négatif peut être considéré comme éliminant une infection. En cas de résultat positif de façon répétée avec le même EIA et sur le même échantillon, un test supplémentaire de type WB doit être réalisé afin de confirmer le diagnostic.

1.5 Recommandations suisses

L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a introduit le « concept suisse » de test VIH en 1985. Une actualisation a été publiée en 2006, récapitulant les modifications successives apportées par la commission Laboratoire et Diagnostic du VIH/sida de l'OFSP à l'algorithme de dépistage recommandé en Suisse (67).

L'OFSP recommande comme test de dépistage un test ELISA combiné marqué CE, effectué sur sérum ou plasma. En cas de résultat négatif, le sujet peut être considéré comme séronégatif sauf si une primo-infection est suspectée. Si le résultat est positif, un test de confirmation doit être réalisé sur un second prélèvement : il peut s'agir d'un test de dépistage ELISA de 3^e ou 4^e génération différent du premier, d'un IB ou d'un WB. La commission Laboratoire et Diagnostic du VIH/sida de l'OFSP a, en effet, modifié, en 1998, la réglementation exigeant un WB comme test de confirmation. Elle a défini certaines

combinaisons de résultats positifs de tests dans le premier et le second échantillon prélevé, permettant de considérer le diagnostic d'infection par le VIH comme certain.

1.6 Synthèse

Au total, les recommandations recensées au niveau international et publiées depuis 2000 proposent toutes le même schéma général de diagnostic biologique en deux temps reposant sur l'utilisation d'un test de dépistage puis d'un test de confirmation. Elles considèrent toutes qu'un test EIA de dépistage négatif signe l'absence d'infection par le VIH, sauf en cas d'exposition récente. La procédure de confirmation varie, en revanche, selon les pays. Si certaines recommandations continuent de préconiser le recours au WB ou à l'IB comme test de confirmation en cas de résultat d'un EIA initialement positif de façon répétée, d'autres proposent des procédures de confirmation plus souples reposant sur l'utilisation de tests EIA différents. Dans tous les cas, deux prélèvements sont nécessaires pour affirmer un diagnostic d'infection par le VIH.

2 Performances des tests ELISA combinés

Les tests ELISA utilisés dans le dépistage de l'infection par le VIH ont bénéficié d'un certain nombre de progrès technologiques depuis la fin des années 1990 : les tests combinés ont ainsi été développés afin de réduire la fenêtre sérologique. L'encadrement de la mise sur le marché des réactifs VIH par la procédure du marquage CE définie dans la Directive 98/79/CE du 27 octobre 1998 impose le respect par les tests de dépistage des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 de performances minimales issues de spécifications techniques communes⁴⁶ (cf. paragraphe 4.5.1 – tableau 4).

Dans ces conditions, la revue de la littérature a porté sur les tests ELISA combinés marqués CE et commercialisés en France au 1^{er} janvier 2008. Elle n'a pas eu pour objectif d'évaluer la performance clinique de l'ensemble des tests disponibles mais plutôt d'estimer les gains de détection obtenus par rapport aux tests ELISA de 3^e génération.

2.1 Principales sources de données

Les données de performance présentées dans ce chapitre sont issues de deux sources principales de données : les évaluations réalisées par les institutions nationales d'évaluation chargées notamment du contrôle du marché des réactifs et du contrôle national de qualité et une revue de la littérature.

► Les évaluations réalisées par les institutions nationales de contrôle

Les données de performance des tests ELISA combinés publiées dans le cadre des évaluations réalisées par les institutions nationales de contrôle en France, en Grande-Bretagne et en Allemagne ont été prises en compte.

En France, l'Afssaps est chargée d'assurer le contrôle du marché des réactifs VIH. Dans le cadre de cette mission, elle peut réaliser des opérations de contrôle ponctuelles d'un lot de réactifs (à la suite de signalements de réactovigilance par exemple) ou généralisées à l'ensemble des réactifs disponibles. Les résultats des contrôles techniques de marché effectués, publiés sur le site Internet de l'Agence, fournissent des informations sur la performance des réactifs en comparaison des spécifications techniques communes. Un protocole de contrôle de marché des tests de dépistage des anticorps anti-VIH a été élaboré, qui prévoit la mesure de la performance des réactifs sur un panel de 139 échantillons plasmatiques et sériques provenant de panels commerciaux et de l'Établissement français

⁴⁶ Décision de la Commission du 7 mai 2002 portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

du sang (dont 103 échantillons négatifs, 2 échantillons uniquement réactifs pour l'Ag p24, 25 échantillons de séroconversion et de per-séroconversion et 9 échantillons positifs). Dans le cas des tests combinés, le panel est également composé de deux gammes (une gamme sérique et une gamme plasmatique) de dilution de standard international 90/636 de l'OMS avec des concentrations finales de l'Ag p24 de 0 – 0,1 – 0,5 – 1 – 1,5 – 2 – 5 UI/ml.

En Grande-Bretagne, cette mission est assurée par le *Microbiological Diagnostics Assessment Service* (MiDAS) au sein de la *Health Protection Agency*. Des évaluations de la performance des tests combinés sont disponibles sur le site Internet de cette agence.

Le *Paul-Ehrlich Institute* en Allemagne a publié en 2007 une étude évaluant la performance de 11 tests ELISA combinés sur des panels de séroconversion (68).

► La revue de la littérature

Une revue systématique de la littérature a également été réalisée, incluant toutes les études publiées depuis 1999 (correspondant à la date de fin de la période de recherche bibliographique dans le cadre des précédentes recommandations de l'Anaes) évaluant la performance des tests ELISA combinés, notamment sur panels de séroconversion et respectant les critères de sélection définis dans la partie « Méthodologie ».

Les études françaises ont fait l'objet d'une attention particulière. Elles sont présentées dans un sous-chapitre spécifique.

Enfin, il convient de noter qu'à l'exception de deux études, toutes les études incluses étaient des études rétrospectives sur panels sélectionnés d'échantillons de sérum ou plasma informatifs positifs et/ou négatifs ou sur panels de séroconversion. Les résultats doivent donc être interprétés avec précaution dans la mesure où les échantillons inclus dans les panels d'étude ne sont pas représentatifs du recrutement habituel d'un laboratoire de biologie médicale. De plus, dans le cas des panels de séroconversion, il s'agit d'échantillons prélevés en phase très précoce de l'infection et dont la reconnaissance est difficile.

2.2 Performances globales des tests ELISA combinés

2.2.1 Les évaluations réalisées par les institutions nationales de contrôle

► Les données issues du contrôle du marché réalisé par l'Afssaps

Même si, depuis la disparition de la procédure d'enregistrement des réactifs de dépistage des anticorps anti-VIH, l'Afssaps n'organise plus de réévaluations régulières des tests disponibles sur le marché (la dernière opération de réévaluation date de juin 1999 et avait abouti au retrait du marché des réactifs jugés les moins performants (6)), des données de performance sont disponibles dans les rapports de contrôle du marché des réactifs de détection des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 présents sur le marché élaborés par l'Afssaps dans le cadre de sa mission de surveillance du marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (69).

En novembre 2005, une étude a ainsi porté sur 19 techniques ELISA mixtes automatisables (dont 7 tests combinés), 3 techniques unitaires rapides et 1 technique d'agglutination, enregistrées à la date du 15/10/2002 (69). Elle a comparé les résultats de performance fournis par les industriels avec les panels de contrôle de lot Afssaps. Aucune discordance n'a été mise en évidence entre les performances mesurées avec l'ensemble des réactifs et celles avancées par les industriels lors de la libération des lots.

Dans le même cadre, au 12 novembre 2007, des contrôles de lot ponctuels en laboratoire avaient été réalisés ou étaient en cours pour 14 réactifs de dépistage des anticorps anti-VIH1 et VIH2, dont 4 tests combinés (70). Les critères d'évaluation du panel de l'Afssaps étaient les suivants : tous les échantillons positifs devaient être dépistés positifs ; au maximum un échantillon négatif pouvait être trouvé faussement positif. Pour l'ensemble des réactifs analysés, les résultats retrouvés étaient conformes aux performances annoncées par le fabricant.

► Les évaluations réalisées par le MiDAS

Le MiDAS a réalisé un certain nombre d'évaluations portant sur la performance de tests ELISA combinés. Les rapports d'évaluation concernant 4 de ces tests étaient disponibles et ont été publiés entre 2001 et 2006 (Enzygnost HIV Integral, AxSYM HIV Ag/AB Combo, Adaltis Detect-HIV v.4 et Genscreen ULTRA HIV Ag-AB). Leurs résultats sont rapportés ci-dessous.

Dans tous les cas, il s'agissait d'études rétrospectives sur panels informatifs bien caractérisés. Le nombre d'échantillons testés variait entre 543 et 1 427. Les panels associaient au minimum 200 échantillons négatifs pour les anticorps anti-VIH issus de donneurs de sang et 200 échantillons positifs pour les anticorps anti-VIH1 (dont groupe O) et anti-VIH2 issus de sujets appartenant à des groupes à risque divers et dans des zones géographiques variées.

La sensibilité des 4 tests évalués était estimée à 100 % (IC 95 % compris entre [98,2-100,0] et [99,3-100,0] selon les tests), sauf pour AxSYM HIV Ag/AB Combo (sensibilité égale à 99,6 %). Cependant, dans ce dernier cas, les 2 faux négatifs étaient des échantillons très lipémiques issus d'un panel commercial relativement ancien.

La spécificité des tests était, quant à elle, égale à 100 % (IC 95 % [99,3-100,0]), si n'étaient retenus que les résultats positifs de façon répétée.

2.2.2 La revue de la littérature

Onze études, dont 6 étaient réalisées en France, évaluant la performance de tests ELISA combinés ont été recensées à partir de la recherche bibliographique. Quatre d'entre elles étaient des études prospectives et 7 des études rétrospectives sur panels informatifs.

► Les études françaises

Six études françaises portant sur la performance des tests ELISA combinés ont été publiées depuis 2000. Deux d'entre elles étaient des études prospectives (71,72) et 4 des études rétrospectives sur panels informatifs (73-76).

Dans le cas des études sur panels, le nombre total d'échantillons testés (hors panels de séroconversion) variait entre 84 et 1 798. Les panels associaient :

- entre 50 et 669 échantillons positifs pour les anticorps anti-VIH avec un spectre de souches plus ou moins grand (jusqu'à 553 VIH-1 groupe M, 6 VIH-1 groupe O et 110 VIH-2 dans l'étude de Ly *et al.* (75)) ;
- entre 0 et 1 005 échantillons négatifs pour les anticorps anti-VIH issus de donneurs de sang ;
- entre 7 et 124 échantillons positifs pour l'antigène p24 issus d'un nombre de souches virales de VIH-1 compris entre 1 et 31 avec différents niveaux de dilution.

Le nombre de tests combinés dont la performance était mesurée était compris entre 2 et 6 selon les études : il s'agissait des tests Vidas HIV Duo, Vidas HIV Duo Ultra, Vidas HIV Duo Quick, Enzymum Test HIV combi, Vironostika HIV UniForm II Ag/Ab, Enzygnost HIV Integral, Genscreen Plus HIV Ag-Ab, Genscreen Ag/Ab HIV Ultra, AxSYM HIV Ag/Ab, Murex HIV Ag/Ab Combo, Architect HIV Combo, Cobas Core HIV Combi EIA et HIV Combi Modular E170. Ces tests étaient comparés à des tests de 3^e génération ou à d'autres tests combinés. Les deux études prospectives incluaient un nombre de sujets consécutifs compris entre 1 443 et 29 657 (71,72). Peu ou pas de détails étaient fournis sur la population d'étude. La prévalence de l'infection par le VIH dans ces deux populations variait entre 0,8 et 1,52 %. Deux tests combinés (Vidas Duo Ultra et Vidas HIV Duo) étaient évalués dans ces deux études et comparés à 5 tests ELISA de 3^e génération (71) ou à 2 autres tests combinés (72). Ly *et al.* considéraient comme séropositif un sujet si au moins un test de dépistage était réactif et le test WB était positif ou si un test de détection de l'Ag p24 et/ou de l'ARN viral était positif avec un WB positif en suivi (71). Dans l'étude de Bourlet *et al.*, un sujet était considéré comme séropositif pour le VIH en cas de positivité du WB (selon les critères d'interprétation de l'Anaes) et/ou d'un test de détection de l'Ag p24 et/ou de l'ARN viral (72).

Dans les études sur panels, tous les échantillons positifs pour les anticorps anti-VIH étaient détectés par l'ensemble des 13 tests combinés évalués à l'exception de :

- 1 échantillon VIH-1 sous-type F (75,76), 1 échantillon VIH-1 groupe O dilué (74) et 3 échantillons VIH-2 dilués (74) pour Vidas HIV Duo ;
- 1 échantillon VIH-1 groupe O dilué et 3 échantillons VIH-2 dilués pour Vidas Duo Ultra (74) ;
- 1 échantillon VIH-1 sous-type C (74-76), 2 échantillons VIH-1 groupe O dilués (74) et 2 échantillons VIH-2 dilués (74) pour Enzygnost HIV Integral ;
- 1 échantillon VIH-1 sous-type C et 3 échantillons VIH-2 dilués pour Vironostika HIV UniForm II Ag/Ab (74) ;
- 1 échantillon VIH-1 groupe O dilué et 3 échantillons VIH-2 dilués pour Genscreen Plus HIV Ag-Ab (74) ;
- 2 échantillons VIH-1 groupe O dilués et 5 échantillons VIH-2 dilués pour Murex HIV Ag/Ab Combo (74).

La sensibilité clinique des tests combinés évalués était estimée à 100 % dans les 2 études prospectives.

Les seuils de détection de l'Ag p24⁴⁷ (exprimés en concentration d'Ag VIH) étaient compris entre 11,5 et 160 pg/ml selon les tests combinés dans l'étude de Ly *et al.* (76). Les 4 tests combinés les plus récents⁴⁸ avaient une sensibilité analytique de détection de l'Ag p24 plus élevée que les 8 tests les plus anciens : les seuils de détection variaient entre 11,5 et 18 pg/ml pour les premiers contre 21 à 160 pg/ml pour les seconds. Cependant, le seuil de détection de l'Ag p24 pouvait varier pour certaines techniques en fonction du sous-type viral : pour le test Architect HIV Combo, le seuil était inférieur à 50 pg/ml quel que soit le sous-type ; pour Vidas HIV Duo Ultra, il était égal à 11,5 pg/ml pour les sous-types B mais atteignait 83,5 pg/ml pour un sous-type C.

La spécificité des 13 tests combinés évalués variait entre 99,4 et 100 %.

► Les autres études

Cinq études internationales, dont une prospective, ont évalué la performance de tests combinés depuis 2000 (77-81).

Dans le cas des 4 études rétrospectives sur panels informatifs, le nombre d'échantillons testés (hors panels de séroconversion) était compris entre 458 et 11 128. Les panels associaient :

- entre 159 et 2 750 échantillons positifs pour les anticorps anti-VIH avec un spectre de souches plus ou moins grand (jusqu'à 1 615 VIH-1 groupe M, 55 VIH-1 groupe O et 289 VIH-2 dans l'étude de Brust *et al.* (77)) et issus de patients à des stades différents de la maladie et appartenant à des populations à risque variées ;
- entre 253 et 10 083 échantillons négatifs pour les anticorps anti-VIH issus de donneurs de sang non sélectionnés, de patients hospitalisés et avec réactions croisées potentielles ;
- entre 46 et 791 échantillons positifs pour l'antigène p24 issus d'un nombre de souches virales de VIH-1 non précisé avec différents niveaux de dilution.

Le nombre de tests combinés évalués variait entre 1 et 3 selon les études : il s'agissait des tests Enzygnost HIV Integral, Vidas Duo Ultra, Cobas Core HIV Combi, AxSYM HIV Ag/Ab Combo, Architect HIV Ag/Ab Combo et Elecsys 2010 HIV Combi. Ils étaient comparés à des tests de 3^e génération ou à d'autres tests combinés.

L'étude prospective de Saville *et al.* incluait 2 773 sujets, dont 1 141 appartenant à une population à haut risque de Trinidad, 83 à une cohorte de patients d'un dispensaire anti-vénérien aux Bahamas, 503 ayant réalisé un test de dépistage à l'université du Maryland (de façon consécutive) et 1 010 donneurs de sang aux États-Unis⁴⁹ (78). La prévalence de

⁴⁷ Mesurés à partir des standards OMS, DuPont et Afssaps/SFTS. Seuls les résultats obtenus à partir du standard Afssaps/SFTS sont présentés.

⁴⁸ Ayant obtenu un marquage CE depuis 2004.

⁴⁹ S'y ajoutaient 16 échantillons positifs pour les anticorps anti-VIH2 issus de Côte d'Ivoire, 10 échantillons positifs pour les anticorps anti-VIH1 groupe O issus du Cameroun et des États-Unis ainsi que 9 échantillons positifs pour l'Ag p24 d'un panel de souches VIH-1 du groupe M.

l'infection par le VIH était estimée à 6,8 % mais variait selon les sous-populations. La performance du test combiné Vidas Duo Ultra était évaluée et comparée à celle de 2 tests de 3^{ème} génération et d'un test spécifique de détection de l'Ag p24. Un sujet était considéré comme séropositif si tous les tests de dépistage étaient positifs ou en cas discordance si le test WB et le test de détection de l'ARN viral étaient positifs. Pour le calcul des performances, étaient exclus de l'analyse les échantillons n'ayant pu être testés par WB et PCR.

La sensibilité de l'ensemble des tests combinés évalués était estimée à 100 % quelles que soient la population et la souche virale.

Les seuils de détection de l'Ag p24 (exprimés en concentration d'Ag VIH) variaient entre 10 et 42 pg/ml, parfois équivalents à ceux des tests spécifiques de détection de l'Ag p24.

La spécificité était estimée entre 98 et 100 % selon les tests et les populations d'étude. Seuls 3 tests combinés avaient une spécificité inférieure à 99 % (Vidas Duo Ultra, Elecsys 2010 HIV Combi et AxSYM HIV Ag/Ab Combo dans l'étude de Kwon *et al.*(81)).

2.2.3 Synthèse

Au total, les tests ELISA combinés présentent des performances remarquables. La sensibilité clinique est excellente quelle que soit la souche virale, même si ces tests peuvent être pris en défaut par des variants du groupe O et le VIH-2. La spécificité initialement en léger retrait par rapport aux tests de 3^e génération, notamment dans les populations à bas risque, a été améliorée sur les tests combinés les plus récents. Enfin, leur sensibilité analytique de détection de l'Ag p24 se rapproche progressivement de celle des tests de détection de l'Ag p24 (tableau 12).

Tableau 12. Seuils de détection de l'Ag p24 – standard Afssaps/SFTS (76).

Techniques	Seuils de détection (pg/ml Ag VIH)
Tests combinés	
Vidas HIV Duo Ultra	11,5
Vidas HIV Duo Quick	13
Genscreen HIV Ag/Ab Ultra	13
Architect HIV ½ Combo	18
Modular HIV combi ou Elecsys	126,5
AxSYM HIV ½ Combo	21
Cobas Core HIV combi	29
Murex HIV Combo	29
Vidas HIV Duo	65
Genscreen HIV Ag/Ab Plus	140
Vironostika HIV Uniform II Ag/Ab	150
Enzygnost HIV Integral	160
Tests Ag p24 seul	
Coulter HIV p24 Ag	15,7
HIV p24 Core	14,2
Innotest HIV Ag mAb	9,3

2.3 Performances sur panels de séroconversion des tests ELISA combinés

C'est sur la phase de séroconversion que les bénéfices de la combinaison de la détection de l'Ag p24 et des anticorps opérée dans les tests ELISA combinés sont les plus marqués.

Plusieurs méthodes peuvent être employées pour évaluer les performances de ces tests sur panels de séroconversion (chaque panel correspond à un sujet suivi séquentiellement avec de courts délais entre les prélèvements au cours de la phase précoce de l'infection par le VIH) (76) :

- la méthode développée par le *Paul-Ehrlich Institute* qui considère que la séroconversion peut avoir eu lieu le lendemain du dernier prélèvement négatif et qui permet d'estimer un retard moyen entre le premier échantillon positif obtenu avec le test le plus précoce et le dernier échantillon négatif plus un jour obtenu avec le (ou les) test(s) évalué(s) ;
- la méthode dite du « retard maximum » qui consiste à calculer un retard moyen entre le premier échantillon positif obtenu avec le (ou les) test(s) évalué(s) et avec le test le plus précoce ;
- le calcul d'un score de performance par addition du nombre d'échantillons détectés sur chaque panel.

Les deux premières méthodes permettent d'estimer une réduction de la fenêtre sérologique.

2.3.1 Les évaluations réalisées par les institutions nationales de contrôle

► Les évaluations réalisées par le MiDAS

Les rapports d'évaluation disponibles concernant 4 tests combinés (Enzygnost HIV Integral, AxSYM HIV Ag/Ab Combo, Adaltis Detect-HIV v.4 et Genscreen ULTRA HIV Ag-AB) contenaient des résultats de performances de séroconversion.

Le nombre de panels de séroconversion était compris entre 21 et 38.

Le calcul de scores agrégés permettait de classer les tests évalués parmi les tests les plus sensibles. Les retards moyens de détection par rapport au test le plus sensible (AxSYM HIV Ag/Ab Combo) étaient compris entre 0,95 et 1,5 jour. Les gains moyens de détection par rapport au test de 3^e génération le plus sensible variaient entre 1,82 et 6,7 jours.

► Les évaluations réalisées par le *Paul-Ehrlich Institute*

L'évaluation réalisée par Nick *et al.* et publiée en 2007 a concerné 11 tests ELISA combinés marqués CE dont la sensibilité de séroconversion était estimée sur 30 panels commerciaux de séroconversion (68). Le retard moyen de détection par rapport au test de détection de l'acide nucléique était calculé selon la méthode du *Paul-Ehrlich Institute* décrite plus haut. Il était compris entre 6,2 et 10,7 jours (moyenne de 8,2 jours) alors qu'il atteignait 10,8 à 11,5 jours pour les tests de 3^e génération (moyenne de 10,8 jours).

2.3.2 La revue de la littérature

Treize études, dont 6 étaient réalisées en France, évaluant la performance de tests ELISA combinés sur panels de séroconversion ont été recensées.

► Les études françaises

Les 6 études françaises comportant une évaluation de la performance de tests combinés dans la phase d'infection précoce reposaient sur un nombre de panels de séroconversion compris entre 10 et 30 comprenant 58 à 195 échantillons (73-76,82,83). La méthode développée par le *Paul-Ehrlich Institute* pour calculer le retard de détection par rapport au test le plus précoce était utilisée par 5 études sur 6. Trois études mesuraient également des scores de performance.

L'étude publiée par Ly *et al.* en 2007 propose la synthèse la plus récente des performances de séroconversion pour 12 tests combinés (76). Ses résultats sont présentés ci-dessous.

Les retards moyens de détection estimés selon la méthode du *Paul-Ehrlich Institute* étaient compris selon les tests entre 2,35 (Vidas HIV Duo Ultra) et 3,68 jours (Vironostika HIV UniForm II Ag/Ab) par rapport à la PCR. La performance calculée à partir d'un score variait entre 35,1 % (Vironostika HIV UniForm II Ag/Ab) et 57,7 % (Vidas HIV Duo Ultra).

Des résultats similaires ont été retrouvés par les études plus anciennes. Tous les tests combinés évalués étaient associés à une réduction de la fenêtre sérologique par rapport aux tests de 3^e génération : celle-ci était estimée à 2,0-2,35 jours dans l'étude de Ly *et al.* pour les tests AxSYM HIV Ag/Ab Combo et Murex HIV Ag/Ab Combo (75).

► Les autres études

Sept études internationales ont été recensées, qui évaluaient la performance de tests combinés sur panels de séroconversion (77-81,84,85).

Le nombre de panels de séroconversion était compris entre 3 (81) et 94 (79) et le nombre d'échantillons séquentiels entre 21 et 709.

La réduction de la fenêtre sérologique par rapport aux tests de 3^e génération était estimée en moyenne à :

- 4 jours pour le test Vidas HIV Duo (84) ;
- 3,6 à 5,7 jours pour le test Cobas Core HIV Combi (79) ;
- 5,88 à 12,4 jours pour le test Vidas HIV Duo Ultra (78,85) ;
- 6,15 jours pour le test AxSYM HIV Ag/Ab Combo (80).

Dans l'étude de Weber *et al.*, sur 94 panels de séroconversion, le retard moyen de détection par rapport à la PCR calculé selon la méthode du *Paul-Ehrlich Institute* était estimé à 2,75 jours pour le test Cobas Core HIV Combi (79).

Weber *et al.* constataient par ailleurs l'existence d'une seconde fenêtre diagnostique pour 3 panels de séroconversion : elle était tardive à J45 et J50 pour 2 des 3 panels (79). Cette nouvelle fenêtre liée à une ascension retardée des anticorps anti-VIH associée à une diminution de l'antigénémie p24 n'a pas été retrouvée dans les autres études.

2.3.3 Synthèse

Au total, même si les résultats obtenus doivent être comparés avec précaution dans la mesure où ils sont influencés par le choix des panels de séroconversion (notamment des intervalles de temps entre échantillons séquentiels) et des tests comparatifs (80), les études recensées mettent en évidence une réduction de la fenêtre sérologique obtenue par les tests ELISA combinés, notamment par rapport aux tests de 3^e génération. La fenêtre sérologique peut ainsi être estimée, pour ces réactifs, entre 24,5 et 26 jours après la contamination⁵⁰.

Cette amélioration des performances de détection en phase d'infection précoce est principalement liée à la réduction progressive des seuils de détection de l'Ag p24. Quant à l'apparition d'une seconde fenêtre sérologique évoquée par Weber *et al.*, elle n'a pas été constatée dans la plupart des études recensées.

L'influence de la variabilité génétique sur les performances des tests combinés à la phase précoce de l'infection a été en revanche moins bien analysée, en raison de la difficulté à obtenir des panels de séroconversion pour des sous-types non-B du VIH-1 (23). Certaines études ont utilisé des séries de dilution de lysats viraux issus de sous-types et groupes différents afin d'évaluer la sensibilité du module de détection de l'Ag p24 des tests combinés. Il semble que les différences de performances observées soient liées au seuil de détection de l'Ag p24 plutôt qu'à la variabilité génétique des souches virales.

3 Principales questions

Comme il a été rappelé en introduction de ce chapitre, la stratégie de référence pour le dépistage de l'infection par le VIH repose sur la mise en évidence des anticorps anti-VIH au moyen de deux techniques de dépistage (dont au moins un ELISA mixte), confirmée par un WB ou un IB. Cet algorithme mis en œuvre en France se distingue des pratiques des autres pays industrialisés. Depuis 2000, un certain nombre de progrès technologiques ont modifié les performances des techniques de détection des anticorps anti-VIH. L'environnement épidémiologique dans lequel s'inscrit le dépistage de l'infection par le VIH a également connu certaines évolutions qui ont été rappelées plus haut. Il paraît dès lors pertinent de réexaminer les principales conclusions des recommandations produites par l'Anaes en 2000 concernant les stratégies de diagnostic biologique de l'infection due au VIH chez les sujets

⁵⁰ En tenant compte d'une période initiale d'une durée moyenne de 11 jours correspondant à une répllication du VIH limitée aux muqueuses et tissus lymphatiques (9).

âgés de plus de 18 mois, à la lumière de ces nouveaux éléments. Cinq questions avaient été abordées à cette occasion. Elles constitueront la trame de ce chapitre.

3.1 Faut-il pratiquer une technique ou deux dans l'analyse de dépistage ?

3.1.1 Considérations préliminaires

Le choix d'une stratégie de dépistage ou de diagnostic repose à titre principal sur les performances de la (ou des) technique(s) utilisée(s). Ces dernières incluent les performances intrinsèques (sensibilité et spécificité) et les performances extrinsèques (valeurs prédictives positive et négative). Les performances extrinsèques dépendent à la fois des performances intrinsèques de la technique et de la prévalence de la pathologie dans la population considérée. Les performances intrinsèques d'une technique de dépistage sont le plus souvent mesurées sur des panels informatifs, qui ne reflètent parfois qu'imparfaitement l'environnement habituel du laboratoire d'analyses de biologie médicale. Dès lors, même si les performances affichées apparaissent exceptionnelles, une sensibilité clinique de 100 % est souvent difficile à envisager et atteindre en pratique réelle.

Par ailleurs, des considérations de santé publique peuvent également orienter le choix d'une stratégie de dépistage et contrebalancer l'importance accordée aux performances d'une technique de dépistage : la capacité à atteindre la population cible est un facteur aussi important à prendre en compte que la performance et la qualité technique du test utilisé.

La réalisation de deux techniques de détection des anticorps anti-VIH pour le dépistage de l'infection par le VIH reposait initialement sur la volonté de pallier la défaillance éventuelle d'un des réactifs utilisés (6). Une première réévaluation de cette position avait été effectuée en 1994 par un groupe d'experts mandatés par la DGS. Ce dernier n'avait pas recommandé, dans son rapport en date du 30 octobre 1994, la pratique d'une seule technique de dépistage, non pas tant en raison des performances intrinsèques des tests de dépistage considérées comme très satisfaisantes, mais principalement du fait de la prévalence potentiellement élevée de l'infection par le VIH dans la population s'adressant à certains laboratoires de biologie médicale⁵¹.

En 2000, l'Anaes a considéré qu'il n'existait pas d'élément scientifique ou épidémiologique nouveau permettant de recommander la réalisation d'une technique unique pour le dépistage de l'infection par le VIH (6). Cette position s'est fondée sur les mêmes arguments que ceux développés par le groupe d'experts en 1994. Les performances intrinsèques des tests de dépistage disponibles ont été jugées excellentes, la sensibilité des réactifs devant atteindre 100 % pour tous les échantillons positifs inclus dans les panels d'évaluation. Dès lors, en dehors des séroconversions débutantes, les défauts de détection des anticorps anti-VIH ne sont le plus souvent pas liés à des problèmes de performance de la technique mais plutôt à des défaillances dans sa mise en œuvre (erreur de manipulation, équipement défaillant, mauvaise identification d'un tube, erreur de transcription d'un résultat, etc.)⁵². Dans ces conditions, l'Anaes a considéré que les simulations réalisées en 1994 restaient valables. Elle notait cependant l'intérêt d'une étude prospective afin d'évaluer la pertinence de l'utilisation de deux techniques par rapport à une seule.

3.1.2 Des éléments de réponse

Depuis 2000, les techniques de dépistage ont bénéficié d'un certain nombre de progrès technologiques (qui ont été rappelés plus haut) à l'origine d'une amélioration de leurs performances intrinsèques notamment en période de per-séroconversion et de

⁵¹ Selon les simulations réalisées par le groupe d'experts, la pratique de deux techniques de dépistage présentait un intérêt dès lors que la prévalence de l'infection par le VIH dépassait 0,1 % (6).

⁵² Le taux d'erreur a été arbitrairement fixé à 0,1 % (6).

séroconversion débutante. Les études recensées dans le cadre de la présente revue de la littérature ont mis en évidence une réduction de la fenêtre sérologique obtenue par les tests ELISA combinés, notamment par rapport aux tests de 3^e génération. Cette amélioration des performances de détection en phase d'infection précoce est principalement liée à la réduction progressive des seuils de détection de l'Ag p24.

Ces éléments, s'ils renforcent l'assurance que l'on peut placer dans la performance intrinsèque des techniques de dépistage actuellement disponibles en France, ne modifient pas fondamentalement les réponses, apportées en 2000, qui se fondaient sur la performance extrinsèque. Cependant, un nouvel éclairage peut être apporté grâce à 2 études récentes réalisées en France.

La première, publiée par Pasquier *et al.* en 2004, était une étude prospective portant sur un nombre réduit de sujets ($n = 30$) dont l'objectif était d'explorer les causes de discordance entre les deux techniques dans le cadre de l'analyse de dépistage (86). Tous les sujets de 18 ans et plus, recrutés à partir d'un dispensaire antivénérien et d'un hôpital universitaire (CHU de Toulouse), entre janvier 2000 et juin 2001, testés pour le VIH et pour lesquels des résultats discordants étaient retrouvés entre les deux techniques ELISA étaient inclus. Des explorations complémentaires étaient réalisées : recherche des anticorps anti-VIH-1 et VIH-2 sur deux échantillons à 3 mois d'intervalle au moyen de deux ELISA de format différent avec réalisation d'un WB sur le 1^{er} prélèvement en cas de résultats réactifs ou « en zone grise », recherche de l'Ag p24, recherche de l'ARN du VIH1, de l'ADN proviral du VIH1 et du VIH2 et culture virale. Aucune séroconversion ou positivation n'a été mise en évidence au moyen des techniques indirectes à l'issue du suivi sérologique. De même, aucune infection n'a été détectée par les tests directs employés parmi les 30 échantillons discordants. Même si les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence en raison de la faiblesse des effectifs, ils tendent à prouver que l'utilisation de deux techniques de dépistage augmente le nombre de faux positifs sans gain en termes de sensibilité clinique. Les auteurs concluent à l'intérêt des tests ELISA combinés et des techniques de détection de l'ARN viral pour identifier ou éliminer une infection récente.

La seconde étude permet de répondre plus directement à la question de l'intérêt du double test de dépistage. Costagliola *et al.* (87) ont cherché à évaluer les performances relatives de l'utilisation d'une seule technique ELISA ou de deux techniques sur le 1^{er} prélèvement. Cette étude rétrospective a été conduite dans trois laboratoires de virologie parisiens et portait sur l'ensemble des échantillons analysés et pour lesquels un diagnostic définitif avait été obtenu en 2006 (à partir d'un WB, d'un suivi sérologique ou d'une mesure de la charge virale selon les cas). Les performances intrinsèques de trois stratégies de dépistage étaient évaluées : un test combiné (Vidas Biomérieux, Genscreen plus Biorad ou Combo Murex) + un test de détection des anticorps seuls (Genscreen Biorad ou Biotest anti HIV Tetra Elisa Diasorin), un test combiné seul, un test de détection des anticorps seuls. Sur les 37 530 échantillons analysés, 1 107 étaient positifs pour le VIH-1, dont 35 correspondaient à une séroconversion récente. Les résultats de performance sont présentés dans le tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13. Performances de différentes stratégies de dépistage de l'infection par le VIH dans trois laboratoires de virologie, Paris, 2006.

	Sensibilité	IC 95 %	Spécificité	IC 95 %
Stratégie test combiné + test Ac	1 107/1 107 100,0 %	99,7-100,0	36 052/36 423 99,0 %	98,9-99,1
Stratégie test combiné seul	1 107/1 107 100,0 %	99,7-100,0	36 245/36 423 99,5 %	99,4-99,6
Stratégie test Ac seul	1 100/1 107 99,4 %	98,7-99,7	36 223/36 423 99,5 %	99,4-99,5

Les résultats obtenus étaient identiques dans les trois laboratoires de virologie quel que soit le test combiné employé.

La sensibilité de la stratégie fondée sur l'utilisation d'un seul test combiné était identique à celle de la stratégie reposant sur l'emploi de deux tests et égale à 100 %. En revanche, la

spécificité de la première stratégie était meilleure (99,5 % vs 99,0 %). Dans tous les cas, l'utilisation d'un seul test de détection des anticorps seuls était associée à des performances en retrait par rapport aux stratégies intégrant un test combiné.

Cette étude rétrospective portant sur un nombre important d'échantillons bien caractérisés met donc en évidence les bénéfices associés à l'utilisation d'un seul test ELISA combiné dans le cadre du dépistage de l'infection par le VIH par rapport à une stratégie reposant sur deux techniques (test combiné + test de détection des anticorps seuls). En revanche, elle ne fournit pas d'éléments de réponse concernant la performance d'une stratégie de dépistage associant deux tests combinés et porte sur une population d'étude à haut risque (prévalence de 2,9 %).

Une analyse complémentaire a été menée à partir des résultats obtenus par la réalisation de deux tests mixtes combinés (Genscreen Ultra et Architect Combo) dans le cadre de l'analyse de dépistage, au sein du laboratoire de virologie de La Pitié-Salpêtrière (données en cours de publication). Un total de 21 937 échantillons sériques ont été analysés entre le 1^{er} juillet 2006 et le 31 décembre 2007. Tout résultat positif ou considéré comme limite a été suivi d'un test de confirmation WB. Toute discordance entre les deux tests combinés ou tout résultat indéterminé au WB a conduit à la recherche de l'Ag p24.

Parmi les 21 937 sérums recueillis, 21 849 ont pu être inclus dans l'analyse⁵³. Un total de 549 échantillons ont été considérés comme infectés (2,5 %) dont 48 correspondant à une primo-infection (8,7 % des infectés et 0,2 % des analysés). La sensibilité était estimée à 100 % : aucune discordance n'était constatée entre les deux tests combinés. La spécificité était de 99,4 % pour le double test combiné, de 99,7 % pour le test Genscreen Ultra seul et de 99,6 % pour le test Architect Combo seul.

Actuellement, la pratique du double test de dépistage associe le plus souvent un test combiné à un test de détection des anticorps seuls. Ainsi selon les données issues du contrôle national de qualité réalisé par l'Afssaps, en 2007, 74 % des laboratoires de biologie médicale utilisaient un test combiné et un test ELISA de 3^e génération ou un test rapide quand ils étaient seulement 9,6 % à employer deux tests combinés. Dans ces conditions, à partir des résultats de l'étude de Costagliola *et al.*, on peut considérer que le passage d'une stratégie reposant sur l'utilisation d'un double test de dépistage à une stratégie reposant sur l'emploi d'un seul test combiné ne s'accompagnerait pas d'une dégradation des performances du dépistage mais pourrait au contraire permettre une diminution du nombre de résultats faux positifs.

3.1.3 Impact budgétaire théorique de la modification de la stratégie de dépistage de l'infection par le VIH

Le passage d'une stratégie reposant sur l'utilisation d'un double test de dépistage à une stratégie reposant sur l'emploi d'un seul pourrait induire des conséquences budgétaires pour l'Assurance maladie.

En mars 2008, l'acte de la nomenclature des actes de biologie médicale 0388 - *Infection à VIH : SD de dépistage par 2 techniques* - a pour cotation B70 (soit $70 \times 0,27 = 18,90$ €). Cet examen sanguin est remboursé à 100 % par l'Assurance maladie (décret n°92-479 du 1^{er} juin 1992 portant sur la participation de l'assuré aux tarifs de responsabilité de l'assurance maladie pour les actes de biologie relatifs au dépistage du virus de l'immunodéficience humaine et modifiant le Code de la sécurité sociale, tel que modifié par le décret n°92-720 du 23 juillet 1992).

⁵³ Quatre-vingt-huit échantillons sériques n'ont pu être exploités en l'absence du retour des patients après un résultat positif des tests de dépistage.

Selon les estimations de **LaboVIH**, 5 millions de sérologies VIH ont été réalisées par les laboratoires en 2006 (dont les $\frac{3}{4}$ en ville). Sur cette année, 88 % de tous les laboratoires de ville et hospitaliers de la France métropolitaine et des DFA (Guyane, Guadeloupe, Martinique) ont participé à LaboVIH.

Les données de remboursement des caisses d'assurance maladie **Biolam** (www.ameli.fr) concernent les actes facturés par les laboratoires d'analyses de biologie médicale privés aussi bien pour leur activité en ambulatoire qu'en établissement de santé privé. Elles ne tiennent pas compte des actes réalisés dans le cadre des établissements de santé publics ou participant au service public hospitalier.

Les tableaux de l'étude Biolam présentent des montants⁵⁴ pour les trois risques confondus (maladie, maternité et accidents du travail – maladies professionnelles), et **ne concernent que les patients métropolitains du régime général**, hors bénéficiaires des régimes particuliers rattachés au régime général (par exemple : la mutuelle générale de l'Éducation nationale, la mutuelle générale de la police, etc.).

Selon les données de Biolam, en 2006, 2 456 825 codes 0388 ont été remboursés pour le régime général, en France métropolitaine, hors sections locales mutualistes, soit 45,8 millions d'euros (ou 59,5 millions d'euros pour les trois régimes). Tous régimes confondus, le nombre de sérologies VIH réalisées en 2006 est donc de l'ordre de 3 200 000⁵⁵.

Ces deux sources de données, malgré des modalités de recueil différentes, fournissent des estimations cohérentes au regard de leurs champs respectifs.

Nous avons évalué l'impact budgétaire pour l'Assurance maladie d'une modification de stratégie de dépistage de l'infection par le VIH, selon plusieurs *scenarii*, fonction de l'évolution de la cotation de l'acte (tableau 14). Cette analyse repose sur les données Biolam correspondant aux données de remboursement présentées par l'Assurance maladie ; elles ne prennent pas en compte l'ensemble des sérologies et ne concernent que les données issues de la France métropolitaine, hors CDAG et hors établissements publics de santé.

Tableau 14. Scenarii d'impact budgétaire théorique de la modification de la stratégie de dépistage de l'infection par le VIH.

Nouveau coefficient appliqué	Coûts de la sérologie (€)	Coûts évités pour l'Assurance maladie par sérologie (€) ^a	Coûts totaux évités pour l'Assurance maladie (millions d'€) ^b
35	9,45	9,45	30,24
40	10,80	8,10	25,92
50	13,50	5,40	17,28
60	16,20	2,70	8,64

^a coûts évités par l'AM et par sérologie dans le cadre d'une activité libérale en LABM

^b pour l'ensemble des sérologies VIH réalisées annuellement, sur la base des données Biolam (France métropolitaine, hors CDAG, hors établissements publics de santé, tous régimes confondus).

Le potentiel de coûts évités par l'Assurance maladie par la mise en place d'une stratégie de dépistage du VIH reposant sur l'emploi d'un seul test au lieu de deux demeure important, quel que soit le scénario envisagé.

Certains coûts fixes resteront incompressibles malgré la modification de stratégie.

⁵⁴ Les dépenses remboursables sont composées d'une part des dépenses remboursées par l'Assurance maladie et d'autre part du ticket modérateur restant à la charge de l'assuré. Les dépenses remboursées sont les dépenses effectivement prises en charge par l'Assurance maladie, soit les dépenses remboursables multipliées par le taux de remboursement.

⁵⁵ Le coefficient permettant d'obtenir les données de tous les régimes confondus à partir des données du régime général, hors sections locales mutualistes, est de l'ordre de 1,3. Dans ce cas précis, $2\,456\,825 \times 1,3 = 3\,193\,872$.

3.2 Le choix de la technique à utiliser pour le dépistage

Comme le rappelait l'Anaes en 2000, le choix de la technique de dépistage conditionne la qualité de la stratégie de dépistage. Ceci est d'autant plus vrai qu'un seul réactif est utilisé. Dans ces conditions, même si les performances affichées par les tests ELISA de 3^e et 4^e générations sur des panels d'échantillons positifs hors période de séroconversion apparaissent très proches, il semble raisonnable de recommander l'utilisation d'un test combiné dès lors que ce dernier serait le seul employé dans l'analyse de dépistage. Les résultats de l'étude de Costagliola *et al.* confortent cette position.

En 2000, l'Anaes considérait qu'il était prématuré de recommander l'intégration systématique d'une technique de dépistage combiné parmi les deux techniques utilisées dans l'analyse de dépistage (6). Elle plaidait pour que ces tests combinés soient évalués sur des critères de détection de l'Ag p24 équivalents à ceux définis pour les techniques réservées spécifiquement à la détection de l'Ag p24. Cette position reposait sur le fait que pour les quatre tests de dépistage combinés enregistrés au 21 janvier 2000 par l'Afssaps, la sensibilité analytique vis-à-vis de la détection de l'Ag p24 restait largement inférieure à celle requise par l'Afssaps pour les techniques de détection spécifiques de l'Ag p24 (seuil de détection de 25 pg/ml d'Ag VIH)⁵⁶. Depuis cette date, une amélioration sensible des performances analytiques des tests combinés vis-à-vis de la détection de l'Ag p24 a été constatée. Ainsi dans l'étude de Ly *et al.*, les seuils de détection de l'Ag p24 étaient compris entre 11,5 et 160 pg/ml (seuils exprimés en concentration d'Ag VIH) selon les tests combinés évalués (76). Les quatre tests combinés les plus récents avaient une sensibilité analytique de détection de l'Ag p24 plus élevée que les huit tests les plus anciens : les seuils de détection variaient entre 11,5 et 18 pg/ml pour les premiers contre 21 à 160 pg/ml pour les seconds.

Au total, dans la perspective de l'utilisation d'une seule technique dans le cadre de l'analyse de dépistage, le recours à un test ELISA combiné apparaît comme un choix pertinent, au regard de ses performances actuelles. Il convient néanmoins de ne pas méconnaître les limites de ce type de technique, en particulier face à des sous-types viraux rares. La plus grande vigilance dans l'interprétation des résultats de l'analyse de dépistage est donc requise dans ces situations spécifiques.

Le seuil de détection de l'Ag p24 du test ELISA combiné devra être au moins équivalent au seuil minimal requis par la réglementation européenne en vigueur pour les tests de détection de l'Ag p24 seul⁵⁷.

3.3 Le choix de l'analyse de confirmation

L'objectif de l'analyse de confirmation est d'éliminer les résultats faussement positifs. Le test de confirmation doit donc être hautement spécifique.

La confirmation de l'infection par le VIH repose en France sur la positivité observée sur le WB ou l'IB, comme dans la plupart des pays développés.

Aucun élément n'a été retrouvé dans la littérature permettant de remettre en question le choix du WB ou de l'IB comme technique de confirmation. De même, aucune préférence entre ces deux techniques ne saurait être formulée. Enfin, les critères d'interprétation du WB VIH précisés dans les recommandations de l'Anaes en 2000 (pour le VIH-1) et par l'OMS (pour le VIH-2) n'ont pas été modifiés (annexe 2).

⁵⁶ Il existe actuellement plusieurs standards par rapport auxquels la concentration en Ag VIH est mesurée : standard Afssaps/SFTS, standard OMS 1^{re} référence internationale, standard PEI, standard DuPont NEN. Dans l'ensemble du document, les seuils de détection de l'Ag p24 sont présentés en référence au standard Afssaps.

⁵⁷ En 2008, ce seuil est fixé à 50 pg/ml d'Ag VIH.

L'Anaes rappelait en 2000 que le diagnostic définitif d'une infection par le VIH devait impérativement se faire sur deux prélèvements distincts (6). Elle recommandait que l'analyse de confirmation soit réalisée sur le premier prélèvement afin d'orienter rapidement le diagnostic et qu'en cas de positivité confirmée du premier échantillon, ne soient effectuées sur le second prélèvement que des techniques de dépistage.

Le maintien du double prélèvement afin d'établir le diagnostic définitif d'une infection par le VIH ne semble pas devoir être remis en question, dès lors qu'il s'agit d'une règle de prudence permettant d'écartier toute erreur d'étiquetage ou de manipulation. Dans le cas où une seule technique de dépistage serait utilisée, l'analyse de confirmation devra être réalisée sur le prélèvement initial afin de permettre une orientation diagnostique rapide. Sur le second prélèvement, il est recommandé de pratiquer une nouvelle analyse de dépistage (avec le réactif de dépistage utilisé initialement ou un autre) ; il n'est pas nécessaire de réaliser une nouvelle analyse de confirmation.

3.4 La différenciation des infections dues au VIH-1 et au VIH-2

La différenciation des infections dues au VIH-1 de celles dues au VIH-2 est essentielle dès lors que les deux types de virus sont associés à une histoire naturelle de la maladie différente (vitesse de progression plus lente de l'infection par le VIH-2) mais surtout que le VIH-2 est naturellement résistant à certains antirétroviraux⁵⁸ (2). Par ailleurs, aucun test de mesure de la charge virale commercialisé n'existe actuellement pour le VIH-2.

Selon les données du CNR VIH, le VIH-2 était retrouvé, en 2006, dans 2,0 % des nouvelles découvertes de séropositivité (IC 95 % [1,5 - 2,6]), dont 0,1 % de co-infections VIH-1/VIH-2 (16).

Plusieurs éléments peuvent faire suspecter une infection par le VIH-2 (88) :

- l'existence de facteurs de risque (lien épidémiologique avec l'Afrique de l'Ouest) ;
- un profil WB VIH-1 non caractéristique d'une infection par le VIH-1 ;
- une charge virale VIH-1 inférieure au seuil de détection malgré la positivité des marqueurs sérologiques.

Différentes techniques sérologiques permettent de différencier les infections dues au VIH-1 et celles dues au VIH-2 :

- un IB ;
- un WB intégrant des antigènes spécifiques du VIH-1 et des antigènes spécifiques du VIH-2 ;
- un WB VIH-2 ;
- l'association de tests ELISA spécifiques du VIH-1 et du VIH-2.

Selon l'OMS, le résultat du WB VIH-2 peut être considéré comme (89) :

- positif en présence d'au moins deux anticorps dirigés contre des glycoprotéines d'enveloppe (gp140, gp105/125, gp36) ± bandes *pol* (p34, p53, p68) et bandes *gag* (p16, p26, p56) ;
- négatif en l'absence de toute bande spécifique du VIH-2 ;
- indéterminé dans les autres cas.

Il convient de noter qu'il peut exister des réactions croisées entre les WB VIH-1 et VIH-2.

La différenciation des infections par le VIH-1 et par le VIH-2 doit donc être réalisée dans le cadre de l'analyse de confirmation.

3.5 Quel algorithme de dépistage ?

Dans le cas de l'utilisation d'un test combiné seul dans l'analyse de dépistage, l'algorithme de dépistage doit intégrer le fait qu'un résultat positif peut correspondre à la seule détection de l'Ag p24 par le test combiné à la phase précoce de l'infection. En cas de WB négatif ou indéterminé, une technique spécifique de détection de l'Ag p24 avec neutralisation et/ou une

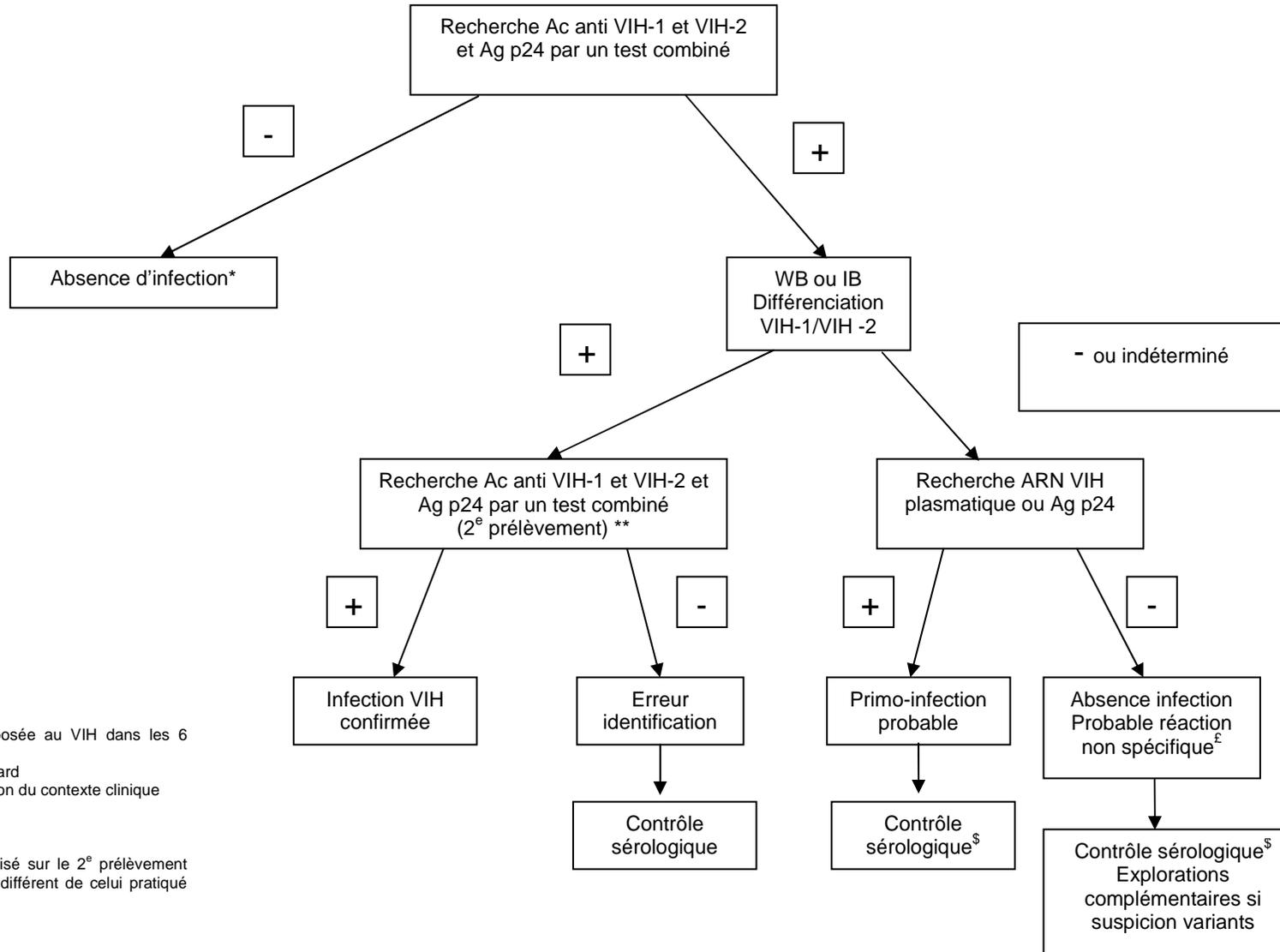
⁵⁸ C'est le cas également des variants du groupe O qui sont résistants à certains traitements antirétroviraux.

recherche de l'ARN viral devront être mises en œuvre afin de ne pas méconnaître une primo-infection au stade de pré-séroconversion. Bien que les techniques de détection de l'ARN viral soient parfois plus sensibles que les tests de recherche de l'antigénémie p24, elles sont moins fréquemment disponibles dans les laboratoires d'analyse de biologie médicale : selon les données de l'Afssaps, en 2008, 258 laboratoires utilisaient des techniques de détection de l'Ag p24 (dont 86 laboratoires privés) et 127 de l'ARN viral (dont 16 laboratoires privés). En outre, la recherche de l'antigénémie p24 avec neutralisation peut être effectuée sur le prélèvement initial alors que la mesure de la charge virale nécessite un autre prélèvement.

Par ailleurs, en cas de WB indéterminé et recherche de l'ARN viral ou de l'Ag p24 négative, des explorations complémentaires peuvent être nécessaires si un variant est suspecté. Le recours à des laboratoires spécialisés est alors nécessaire.

Un algorithme général de dépistage et confirmation de l'infection par le VIH en dehors du contexte d'une exposition supposée datant de moins de 6 semaines est proposé ci-dessous.

**ALGORITHME DE DÉPISTAGE
CAS GÉNÉRAL
ADULTES ET ENFANTS DE PLUS DE 18 MOIS**



* sauf exposition supposée au VIH dans les 6 semaines précédentes
 \$ 1 à 2 semaines plus tard
 £ à interpréter en fonction du contexte clinique
 + : résultat positif
 - : résultat négatif
 Ac : anticorps
 ** le test combiné réalisé sur le 2^e prélèvement peut être identique ou différent de celui pratiqué sur le 1^{er} prélèvement.

3.6 La remise des résultats

En 2000, l'Anaes avait inclus dans ses recommandations certaines préconisations concernant la prescription des examens biologiques et le rendu de leur résultat. Elle considérait en particulier que quelle que fût la nature du résultat, celui-ci devait être adressé par le laboratoire de biologie au médecin prescripteur. Le biologiste ne devait pas communiquer directement les résultats au patient. Cette tâche revenait au médecin prescripteur au cours d'une consultation spécifique.

Il est apparu nécessaire au groupe de travail de réévaluer cette position, afin de tenir compte notamment des cas dans lesquels un test de dépistage de l'infection par le VIH est réalisé sans prescription par un biologiste à la demande du patient. Aucune estimation de la fréquence de ces situations qui sortent du cadre actuel fixé par la réglementation n'a été retrouvée en France⁵⁹.

Le groupe de travail a souhaité rappeler que la remise des résultats incombait en première intention à un médecin au cours d'une consultation spécifique, lui permettant de fournir de l'information concernant la prévention de l'infection par le VIH et, en cas d'infection diagnostiquée, de débiter la prise en charge préventive et thérapeutique et le suivi du patient.

Cependant, dans le cas d'un test réalisé en l'absence de prescription sur demande expresse du patient (c'est-à-dire en dehors du cadre réglementaire actuel), il appartient au biologiste d'informer lui-même le patient. La remise du résultat doit se faire lors d'un entretien au cours duquel le biologiste conseille au patient de prendre contact avec son médecin traitant. En cas de résultat positif, en l'absence de médecin traitant, il apparaît important que le biologiste propose un accompagnement au patient afin qu'une prise en charge préventive et thérapeutique puisse lui être proposée sans délai. Il peut notamment orienter ce dernier vers un réseau ville-hôpital ou tout dispositif mis en place par le COREVIH.

4 Conclusions et recommandations

Les présentes recommandations concernent les modalités de réalisation du dépistage et du diagnostic biologique de l'infection par le VIH chez l'adulte et l'enfant de plus de 18 mois, à l'exclusion du dépistage sur les dons de sang et chez les donneurs d'organes ou de tissus. Elles n'abordent pas le cas des TDR qui font l'objet de recommandations spécifiques détaillées dans le chapitre suivant.

Principes généraux

Le diagnostic biologique de l'infection par le VIH repose sur une stratégie en deux temps : **analyse de dépistage** puis **analyse de confirmation**. Une analyse de dépistage positive doit toujours être complétée par une analyse de confirmation sur le même prélèvement. **L'infection par le VIH n'est établie que lorsque le résultat de l'analyse de confirmation est positif et que des résultats concordants sont obtenus sur deux prélèvements distincts.**

⁵⁹ Cependant, dans l'enquête KABP 2004, 7,3 % des personnes interrogées déclaraient avoir effectué leur dernier test de dépistage dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale sans prescription.

Il est recommandé au médecin prescripteur de fournir au biologiste les renseignements cliniques contributifs⁶⁰ à l'orientation diagnostique.

Faut-il utiliser une ou deux techniques dans le cadre de l'analyse de dépistage ?

Le maintien de la réalisation de deux techniques de dépistage sur le même prélèvement, dans le cadre de l'analyse de dépistage des anticorps anti-VIH, n'est plus justifié en 2008.

Cette modification de la pratique actuelle repose sur l'analyse des performances des techniques actuellement disponibles sur le marché européen pour le dépistage de l'infection par le VIH ainsi que la comparaison des performances des stratégies reposant sur une ou deux techniques de dépistage.

Choix de la technique à utiliser dans le cadre de l'analyse de dépistage

Les biologistes réalisant le diagnostic biologique de l'infection par le VIH doivent utiliser, dans le cadre de l'analyse de dépistage, un test ELISA combiné marqué CE avec un seuil de détection de l'Ag p24 au moins équivalent au seuil minimal requis par la réglementation européenne en vigueur pour les tests de détection de l'Ag p24 seul⁶¹.

Un résultat négatif de l'analyse de dépistage signe l'absence d'infection par le VIH, sauf dans le cas d'une exposition supposée au VIH datant de moins de 6 semaines (cf. plus bas).

Choix de la technique à utiliser dans le cadre de l'analyse de confirmation et différenciation des infections à VIH-1 et VIH-2

La technique utilisée dans le cadre de l'analyse de confirmation de l'infection par le VIH demeure le *Western blot* (WB) ou l'immunoblot (IB). Les critères d'interprétation du WB pour le VIH sont inchangés (critères définis par les recommandations de l'Anaes en 2000 et par l'OMS) et rappelés en annexe de ce document (annexe 2).

Il est recommandé de procéder à la différenciation entre l'infection due au VIH-1 et celle due au VIH-2, en raison des différences de pathogénicité des deux types de virus, de la résistance naturelle du VIH-2 à certains antirétroviraux et de l'absence de tests commercialisés de quantification de l'ARN plasmatique pour le VIH-2.

L'analyse de confirmation doit ainsi permettre de répondre à la question de la présence ou non d'une infection par le VIH et dans le même temps de différencier les infections par le VIH-1 et par le VIH-2.

Si le résultat du WB ou de l'IB est négatif ou indéterminé, afin de ne pas méconnaître une primo-infection au stade de pré-séroconversion, il est nécessaire de procéder à un test permettant de mettre en évidence les composants du virus (détection de l'ARN viral plasmatique ou détection de l'Ag p24 avec un seuil de détection au moins équivalent à celui du test ELISA combiné utilisé dans l'analyse de dépistage, confirmée par un test de neutralisation en cas de positivité).

⁶⁰ En particulier âge, suspicion de primo-infection, situations pathologiques particulières (co-infections, traitements associés, etc.).

⁶¹ En 2008, ce seuil est fixé à 50 pg/ml d'Ag VIH.

L'affirmation de l'infection par le VIH nécessite toujours de disposer des résultats concordants de deux prélèvements distincts.

Si l'analyse de dépistage est positive, l'analyse de confirmation doit être effectuée sur le prélèvement initial. En cas de positivité de l'analyse de confirmation, un second prélèvement devra obligatoirement être réalisé afin d'éliminer une erreur d'identité. Sur ce second prélèvement, il est recommandé de pratiquer une nouvelle analyse de dépistage (avec le réactif de dépistage utilisé initialement ou un autre) ; il n'est pas nécessaire de réaliser une nouvelle analyse de confirmation. Seul un résultat positif sur ce second prélèvement permettra de valider le résultat et d'affirmer le diagnostic d'infection par le VIH.

En cas de difficultés dans l'interprétation des résultats de ces analyses, une concertation étroite est recommandée entre le médecin prescripteur et le biologiste. Tout profil atypique doit être exploré au moyen de techniques diagnostiques spécifiques (sérologies spécifiques de variants, isolement viral, tests de détection génomique, etc.) surtout si le contexte clinique et/ou épidémiologique est en faveur d'une exposition au VIH.

Remise des résultats

La remise du résultat du test doit être réalisée de manière confidentielle. Avec l'accord du patient, cette tâche revient en première intention à un médecin au cours d'une consultation spécifique, lui permettant de fournir de l'information concernant la prévention de l'infection par le VIH et, en cas d'infection diagnostiquée, de débiter la prise en charge et le suivi du patient.

Dans le cas d'un test réalisé en l'absence de prescription sur demande expresse du patient (c'est-à-dire en dehors du cadre réglementaire actuel), il appartient au biologiste d'informer lui-même le patient. La remise du résultat doit se faire lors d'un entretien au cours duquel le biologiste conseille au patient de prendre contact avec son médecin traitant. En cas de résultat positif, en l'absence de médecin traitant, le biologiste doit proposer un accompagnement au patient et peut notamment orienter ce dernier vers un réseau ville-hôpital ou tout dispositif mis en place par le COREVIH.

Ces recommandations impliquent une évolution du cadre réglementaire en vigueur au 1^{er} octobre 2008. Par ailleurs le passage d'une stratégie reposant sur l'utilisation de deux techniques dans le cadre de l'analyse de dépistage à une stratégie reposant sur l'utilisation d'une seule technique induira une modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale en termes de libellé et de cotation de l'acte.

Modalités de dépistage et diagnostic de l'infection par le VIH : le cas d'une exposition récente supposée

Les recommandations publiées par l'Anaes en janvier 2000 prévoient la réalisation d'une recherche des anticorps anti-VIH dès la première consultation en cas d'exposition possible au VIH datant de moins de 3 mois en l'absence de signes cliniques évocateurs d'une primo-infection (6). Dans le cadre de ce bilan initial, la recherche de l'Ag p24 ou de l'ARN plasmatique est également recommandée en cas d'expositions multiples dans les 2 derniers mois. En l'absence de traitement prophylactique antirétroviral chez le sujet exposé, le dépistage des anticorps anti-VIH doit être répété entre 3 et 6 semaines après l'exposition, puis à 12 semaines. Si le sujet exposé bénéficie d'un traitement prophylactique, la sérologie VIH doit être renouvelée entre 3 et 6 semaines puis 3 mois après la fin du traitement. Dans les deux cas, la recherche des anticorps anti-VIH 6 mois après l'exposition supposée est une obligation réglementaire en cas d'accident du travail⁶².

Dans la situation où une exposition récente au VIH est supposée, deux questions peuvent actuellement être envisagées portant sur le choix du test de dépistage initial et la durée de suivi sérologique en cas de test négatif.

L'objet de ce chapitre est de réévaluer les modalités de dépistage et de diagnostic biologique de l'infection par le VIH dans le cas d'une exposition récente supposée, à partir d'une revue des recommandations développées sur le sujet dans certains pays occidentaux et d'une analyse des performances des tests de dépistage les plus récents (cette dernière a été réalisée dans le chapitre précédent).

1 Les recommandations existantes

Sont présentées les recommandations développant des algorithmes de dépistage de l'infection par le VIH en cas d'exposition récente professionnelle ou non, publiées par les institutions nationales d'évaluation ou sociétés savantes dans un certain nombre de pays occidentaux (États-Unis, Canada, Australie, Grande-Bretagne et autres pays d'Europe de l'Ouest) en langue anglaise ou française depuis 2000.

Deux types de recommandations ont été recensés : les recommandations générales portant sur les tests de dépistage et des recommandations spécifiques détaillant la prise en charge des accidents d'exposition au sang et autres accidents d'exposition.

1.1 Recommandations générales

Ces recommandations ont été présentées dans le chapitre précédent. Seuls seront exposés les éléments concernant le bilan initial et le suivi sérologique en cas d'exposition récente supposée au VIH.

1.1.1 Recommandations américaines

Dans le cadre de leurs recommandations générales sur le dépistage de l'infection par le VIH publiées en 2001, les CDC ont considéré qu'un test de dépistage initial négatif réalisé moins de 3 mois après une exposition possible au VIH devait être répété au minimum 3 mois après la date présumée de l'exposition (55) : si le test à 3 mois est négatif, le sujet peut être considéré comme séronégatif. Cependant, un second test peut être proposé à 6 mois si le sujet a été exposé à une personne séropositive connue ou s'il reste préoccupé par le risque

⁶² Ce n'est plus le cas depuis l'arrêté du 1^{er} août 2007.

de contamination. En revanche, un suivi sérologique au-delà de 6 mois après l'exposition n'est pas recommandé. Ces recommandations n'ont pas été modifiées en 2006 (57). Les recommandations publiées par l'USPSTF en 2005 n'ont pas abordé cette question particulière (58).

1.1.2 Recommandations britanniques

La *Health Protection Agency* a suggéré en 2003, dans le cadre de ses recommandations à destination des laboratoires d'analyses de biologie médicale, le recours à un test ELISA combiné immédiatement après l'exposition supposée puis à 1-2 mois, 3-4 mois et 6 mois (60). Elle considère, en effet, qu'on ne peut exclure une contamination avant 6 mois en raison de la survenue de séroconversions tardives. La prescription d'un traitement post-exposition (TPE) doit également être prise en compte dès lors qu'elle peut prolonger encore ce délai.

Ces préconisations ont été rappelées par les recommandations publiées ultérieurement par le *Royal College of Physicians* en 2005, le *Clinical Effectiveness Group* de la *British Association of Sexual Health and HIV* et le *Bacterial Special Interest Group* de la *British Association of Sexual Health and HIV* en 2006 (61,62,90). Ainsi selon les recommandations les plus récentes, après un premier test de dépistage négatif :

- en cas d'exposition récente avec un partenaire infecté ou un partenaire de statut sérologique inconnu dans les 3 derniers mois, un nouveau test devrait être réalisé au bout de 3 mois ;
- si un TPE est administré, un suivi sur une période de 6 mois devrait être proposé.

1.1.3 Recommandations canadiennes

Les recommandations publiées en 2006 par l'Agence de santé publique du Canada et portant sur les infections sexuellement transmissibles n'abordent pas la question du suivi sérologique en cas d'exposition récente supposée au VIH (66).

1.1.4 Recommandations suisses

Les recommandations élaborées par la commission Laboratoire et Diagnostic du VIH/sida de l'OFSP considèrent qu'en cas de suspicion anamnestique (ou clinique) de primo-infection, un nouveau test combiné de dépistage doit être réalisé 1 à 2 semaines après le premier test négatif (67). Pour exclure définitivement une infection par le VIH, il est nécessaire de refaire un test après 3 mois.

1.1.5 Synthèse

Au total, les recommandations générales publiées depuis 2000 préconisent le respect d'un délai minimum de 3 mois après un premier test de dépistage négatif avant de pouvoir considérer un résultat négatif comme indiquant une séronégativité de façon certaine. Elles mettent aussi en garde sur la nécessaire adaptation du suivi sérologique si un TPE est prescrit.

1.2 Recommandations spécifiques aux AES et autres accidents d'exposition

Des recommandations considérant de façon spécifique la prise en charge des AES et autres accidents d'exposition ont été élaborées depuis 2000. Seules les questions relatives au choix du test de dépistage et au suivi sérologique seront abordées.

1.2.1 Recommandations américaines

Les CDC ont publié en 2001 des recommandations portant sur la prise en charge des expositions professionnelles au VHB, VHC et VIH et le traitement post-exposition, révisant l'ensemble des recommandations précédentes des CDC sur le sujet (recommandations de

1990, 1996 et 1998), selon une méthodologie non précisée (91). Elles ont fait l'objet d'une actualisation en 2005 (92).

Des recommandations ont également été élaborées en 2005 par les CDC portant sur le traitement post-exposition non professionnelle au VIH (93). Là encore la méthodologie employée n'a pas été précisée.

Les recommandations de 2001 abordent en particulier la question du suivi sérologique du professionnel de santé concerné par un AES (91). Après un test de dépistage initial, la sérologie VIH doit être répétée à 6 semaines, 12 semaines et 6 mois après l'accident, qu'un traitement post-exposition ait été prescrit ou non. Les CDC recommandent le recours à des tests EIA dans le cadre du suivi sérologique. L'utilisation en routine de tests de détection de l'Ag p24 ou de l'ARN viral n'est pas recommandée. Ces préconisations n'ont pas été modifiées en 2005 (92).

Des recommandations similaires ont été formulées en 2005 en ce qui concerne le suivi sérologique post-exposition non professionnelle au VIH (93).

1.2.2 Recommandations britanniques

Deux recommandations spécifiques ont été publiées en Grande-Bretagne :

- une recommandation élaborée par l'*Expert Advisory Group on AIDS* en 2004 portant sur le traitement post-exposition professionnelle au VIH à destination de l'ensemble des professionnels de santé (94) ;
- une recommandation publiée en 2006 par la *British Association of Sexual Health and HIV* concernant le traitement post-exposition sexuelle au VIH, à destination des cliniciens impliqués dans la santé sexuelle, la médecine générale et les soins d'urgence, selon une méthodologie rigoureuse (95).

Dans les deux cas, un test de dépistage doit être réalisé le plus tôt possible chez la personne exposée. Si ce dernier est négatif, un suivi sérologique doit être instauré avec répétition du test de dépistage jusqu'à 6 mois après l'exposition ou après la fin du traitement prophylactique.

1.2.3 Recommandations australiennes

Des recommandations ont été produites en 2007, à partir d'une revue systématique de la littérature, par l'*Australian Society for HIV Medicine* et endossées par le *Ministerial Advisory Committee on AIDS, Sexual Health and Hepatitis*, le *HIV/AIDS and Sexually Transmissible Infections Subcommittee* et l'*Intergovernmental Committee on AIDS, Hepatitis and Related Diseases* (96). Elles portent sur la prise en charge des individus confrontés à une exposition non professionnelle au VIH. Elles préconisent une recherche des anticorps anti-VIH initialement puis à 4-6 semaines, 3 mois et 6 mois.

1.2.4 Recommandations suisses

Les recommandations en matière de traitement post-exposition non professionnelle et professionnelle ont été actualisées respectivement en 2006 et 2007 par l'Office fédéral de la santé publique en collaboration avec la commission d'experts Clinique et Thérapie VIH et sida et le groupe suisse d'experts pour les hépatites virales (97,98).

En cas d'exposition professionnelle et non professionnelle au VIH, après un premier test combiné de dépistage des anticorps anti-VIH, la sérologie VIH doit être répétée 3 mois après l'exposition ou après la fin du TPE. Un dernier test de dépistage sera réalisé à 6 mois seulement dans le cas d'une exposition professionnelle.

1.2.5 Synthèse

Au total, les recommandations abordant de façon spécifique la prise en charge des AES et autres accidents d'exposition non professionnelle au VIH, produites depuis 2000, proposent des conclusions relativement consensuelles. Un suivi sérologique long sur 6 mois est toujours recommandé en cas d'exposition professionnelle. Dans la plupart des cas, l'argument avancé est d'ordre médico-légal et assurantiel plutôt que médical, les très rares

cas de séroconversion tardive ayant été observés avec des tests de dépistage d'ancienne génération. Certaines recommandations préconisent la recherche des anticorps anti-VIH à 4 - 6 semaines après l'exposition. La durée minimale de suivi sérologique est toujours de 3 mois. La prescription d'un TPE doit être prise en compte dans le calendrier de suivi en raison de doutes sur la possibilité de séroconversion tardive dans ce cas.

2 Quelle durée de suivi sérologique ?

L'Anaes a recommandé, en janvier 2000, la réalisation d'une recherche des anticorps anti-VIH dès la première consultation en cas d'exposition possible au VIH datant de moins de 3 mois en l'absence de signes cliniques évocateurs d'une primo-infection (6). Dans le cadre de ce bilan initial, la recherche de l'Ag p24 ou de l'ARN viral plasmatique était également préconisée en cas d'expositions multiples dans les 2 derniers mois. Un suivi sérologique devait être instauré avec répétition des tests de détection des anticorps anti-VIH jusqu'à 3 mois après l'exposition supposée (ou le début de la mise en œuvre d'un traitement prophylactique).

Ces recommandations ne faisaient que reprendre les recommandations les plus récentes disponibles alors.

Depuis cette date, les positions affichées concernant la durée de suivi sérologique préconisée en cas d'exposition récente supposée au VIH sont restées relativement conservatrices.

Les recommandations publiées par les institutions nationales d'évaluation ou sociétés savantes dans un certain nombre de pays occidentaux (États-unis, Canada, Australie, Grande-Bretagne et autres pays d'Europe de l'Ouest) depuis 2000 insistent sur le respect d'un délai minimum de 3 mois après un premier test de dépistage négatif avant de pouvoir considérer un résultat négatif comme indiquant une séronégativité de façon certaine. Elles mettent aussi en garde sur la nécessaire adaptation du suivi sérologique si un TPE est prescrit.

En France, le groupe d'experts présidé par le Pr Yéni a recommandé en 2006 de poursuivre le suivi sérologique VIH après exposition supposée au VIH jusqu'à 4 mois en cas de traitement prophylactique et jusqu'à 3 mois en l'absence de traitement (2). Il a également considéré que le statut sérologique de la personne source, en cas d'AES, devait être recherché activement à l'aide de TDR. L'arrêté du 1^{er} août 2007 fixant les modalités de suivi sérologique des personnes victimes d'accidents de travail entraînant un risque de contamination par le virus de l'immunodéficience humaine a repris ce schéma de suivi sérologique : il prévoit ainsi la réalisation de deux tests de dépistage, soit aux 1^{er} et 3^e mois à compter de la date de l'accident en l'absence de traitement prophylactique, soit aux 2^e et 4^e mois si la personne bénéficie d'une prophylaxie.

Le rapport du groupe d'experts Yéni 2006 a développé par ailleurs des recommandations spécifiques à l'exposition sexuelle au VIH (2). Il a notamment incité les COREVIH à « *organiser la mise en place et l'évaluation du dispositif de prévention et de prise en charge des accidents d'exposition* ».

Cependant, l'amélioration des performances des tests ELISA combinés en lien avec la diminution progressive des seuils de détection de l'Ag p24 a permis la réduction de la fenêtre sérologique, notamment par rapport aux tests de 3^e génération. Ainsi à partir des données de Fiebig *et al.* (9), il est possible d'estimer la fenêtre sérologique pour les tests combinés autour de 24,5 et 26 jours après la contamination (en tenant compte d'une phase initiale d'une durée moyenne de 11 jours après le contage au cours de laquelle la réplication du VIH est limitée aux muqueuses et aux tissus lymphatiques).

Dès lors, on peut raisonnablement estimer que le risque d'un résultat faussement négatif 6 semaines⁶³ après une exposition possible au VIH, bien que non nul, est très réduit. Dans ces conditions, un résultat négatif de l'analyse de dépistage 6 semaines après l'exposition pourra être considéré comme excluant une infection par le VIH lors de cette exposition, en l'absence de signes cliniques évocateurs d'une primo-infection ou d'un contexte particulier.

Il convient cependant de ne pas méconnaître les situations spécifiques sur le plan virologique (sans doute plus fréquentes en France que dans d'autres pays développés en raison de la plus grande diversité génétique des souches virales) qui pourront nécessiter un contrôle sérologique à 3 mois ou au-delà, selon l'appréciation du médecin prescripteur en liaison avec le biologiste. Il est parfois difficile de dater précisément le risque d'exposition au VIH, notamment dans le cas des multi-expositions répétées que l'on rencontre dans la « vie réelle ». Enfin, les données de sensibilité de séroconversion actuellement disponibles concernant les tests combinés doivent être appréciées avec prudence dès lors qu'elles sont fondées sur l'analyse de panels commerciaux de séroconversion. Il existe également de rares cas de survenue d'une 2^e fenêtre sérologique avec les tests ELISA combinés.

Par ailleurs, la prescription d'un traitement prophylactique post-exposition modifie le calendrier de suivi en raison des effets possibles sur le délai de séroconversion.

Le TPE pourrait avoir un effet inhibiteur sur la réplication virale et la réponse immunitaire. Selon une étude portant sur 16 patients (un groupe de 8 patients non traités dans les 12 1^{ers} mois de l'infection et un groupe de 8 patients traités de façon précoce) sélectionnés de façon rétrospective dans le cadre de la cohorte PRIMO⁶⁴, une multithérapie antirétrovirale instaurée au cours de la primo-infection prévenait de façon partielle l'augmentation des anticorps IgG du VIH-1 mais sans en affecter la qualité (99). De même, parmi 120 patients présentant une primo-infection par le VIH, traités par multithérapie et suivis de façon prospective, 3 n'ont pas développé une réponse immunitaire complète contre le VIH-1 (100). Ces éléments pourraient être à l'origine des très rares cas de séroconversion tardive après TPE. D'autres facteurs ont été avancés pour expliquer ces retards à la séroconversion, comme l'existence d'une co-infection par le VHC (101).

À l'inverse, il semble que la très grande majorité des cas d'arrêt des multithérapies antirétrovirales induisent des rebonds virologiques chez les sujets infectés. Ainsi une analyse comparée des données de la cohorte PRIMO a mis en évidence une augmentation initiale de la charge virale de 0,065 log₁₀ copies/ml par jour au cours des 27 premiers jours après l'arrêt des multithérapies antirétrovirales, suivie d'une croissance plus modérée entre 27 jours et 6 mois ½ (0,108 log₁₀ copies/ml par mois) et par la suite (0,014 log₁₀ copies/ml par mois) (102). De même, un rebond rapide des niveaux d'ARN viral plasmatique a été constaté chez 6 patients pris en charge pour une infection par le VIH-1 ayant choisi d'arrêter la multithérapie antirétrovirale (en raison d'effets indésirables), au cours des 21 jours suivant l'arrêt du traitement (103) : l'augmentation de la charge virale était en moyenne de 0,2 log₁₀ copies/ml par jour (étendue entre 0,15 et 0,42 log₁₀ copies/ml). Ce rebond de réplication virale à l'arrêt de la multithérapie antirétrovirale s'accompagne d'une ascension rapide des titres d'anticorps : dans l'étude de Killian *et al.*, comparant 3 groupes de patients recrutés en phase de primo-infection et suivis pendant 2 ans (52 individus non traités, 88 patients traités précocement et en continu, 31 patients ayant arrêté le traitement précoce), l'augmentation des taux d'anticorps était plus rapide après arrêt d'une multithérapie antirétrovirale instaurée de façon précoce que chez les patients non traités (104).

Tous ces éléments constituent autant d'arguments en faveur d'un alignement du délai de suivi sérologique après arrêt d'un TPE sur le délai de 6 semaines retenu dans le cas général. Cependant, ils sont issus d'études peu nombreuses et reposant sur des effectifs faibles. Par

⁶³ Soit la durée moyenne de la fenêtre sérologique à laquelle sont ajoutées 2 semaines afin de tenir compte des éventuelles incertitudes liées à la mesure des performances de séroconversion des tests combinés sur des panels commerciaux correspondant principalement à des souches de VIH-1 du sous-type B.

⁶⁴ La cohorte ANRS-PRIMO est une cohorte prospective incluant des patients au stade de primo-infection.

ailleurs il convient de tenir compte du suivi sérologique dans le cadre de l'exposition aux autres agents viraux, notamment le VHB et le VHC.

Le groupe de travail a donc considéré qu'il était prudent pour l'heure de maintenir le délai de suivi post-exposition en cas de prescription d'un TPE à 3 mois après l'arrêt du traitement.

3 Conclusions et recommandations

Compte tenu de la performance des techniques actuellement disponibles sur le marché européen, un résultat négatif du test de dépistage ELISA combiné 6 semaines après l'exposition supposée pourra être considéré comme signant l'absence d'infection par le VIH. En cas de traitement prophylactique post-exposition, le délai reste de 3 mois après l'arrêt du traitement.

Stratégie de dépistage et diagnostic biologique en cas d'exposition supposée au VIH datant de moins de 6 semaines et en l'absence de traitement prophylactique

Une recherche initiale d'infection par le VIH, selon les modalités définies précédemment, doit être réalisée chez le sujet exposé dès la première consultation.

Elle sera répétée 6 semaines après l'exposition supposée au VIH.

Stratégie de dépistage et diagnostic biologique en cas d'exposition supposée au VIH et en présence de traitement prophylactique

Une recherche initiale d'infection par le VIH, selon les modalités définies précédemment, doit être réalisée chez le sujet exposé dès la première consultation. Elle sera répétée 1 mois et 3 mois après l'arrêt du traitement prophylactique.

Un résultat négatif du test de dépistage ELISA combiné 3 mois après l'arrêt du traitement prophylactique pourra être considéré comme signant l'absence d'infection par le VIH.

Stratégies de dépistage et diagnostic de l'infection par le VIH : la place des tests de dépistage rapide

Un certain nombre de débats ont émergé dans les pays développés depuis le début des années 2000 concernant la place des TDR dans le cadre des stratégies de dépistage de l'infection par le VIH. Même si l'OMS encourageait l'utilisation de ces tests dans les pays à faibles ressources dès le début des années 1990, cette question n'a été abordée que plus récemment dans les pays développés, notamment en raison de performances longtemps plus faibles par rapport aux tests ELISA classiques. Cependant, l'amélioration de leurs performances et la reconnaissance de leurs bénéfices potentiels ont conduit à la mise sur le marché d'un certain nombre de TDR à partir de 2000. Parce qu'il s'agit de tests unitaires à lecture subjective et que leur utilisation ne nécessite pas le recours à un équipement important, les TDR pourraient être employés au plus près de la population cible et par des acteurs de prévention variés. Cependant, leur utilisation soulève un certain nombre de questions, en particulier d'ordre organisationnel (37).

L'objet de ce chapitre est d'évaluer la place des TDR dans le cadre des stratégies de dépistage et de diagnostic de l'infection par le VIH en France, à partir d'une revue des recommandations développées sur le sujet dans certains pays occidentaux, d'une analyse des performances des TDR disponibles en France, d'une revue de la littérature sur la question des circonstances et conditions de l'utilisation de ces tests et d'une analyse des pratiques actuelles.

1 Les recommandations existantes

Sont présentées les recommandations portant sur les TDR de l'infection par le VIH publiées par les institutions nationales d'évaluation ou sociétés savantes dans un certain nombre de pays occidentaux (États-Unis, Canada, Australie, Grande-Bretagne et autres pays d'Europe de l'Ouest) en langue anglaise ou française depuis 2000. Il peut s'agir de recommandations générales sur les tests et stratégies de dépistage abordant la question des TDR ou de recommandations consacrées spécifiquement à ces derniers.

1.1 Recommandations américaines

► Recensement

Les recommandations générales sur le dépistage de l'infection par le VIH produites par les CDC en 2001 et 2006 et par l'USPSTF en 2005 comportent des chapitres abordant la question des TDR (55,57,105).

Les CDC ont, par ailleurs, publié depuis 2004 plusieurs documents sur les TDR, évoquant notamment le protocole de confirmation d'un résultat réactif, la démarche de counseling ou l'assurance qualité devant accompagner la mise en œuvre de ces tests (106). Un guide pratique concernant l'utilisation des TDR au moment de l'accouchement chez les femmes enceintes dont le statut sérologique est inconnu a également été élaboré en 2004 à l'issue des discussions d'un groupe de travail de 10 experts (107).

Enfin, la *National Academy of Clinical Biochemistry* a abordé, dans ses recommandations générales portant sur les examens biologiques réalisables aux points de service, la question des TDR de l'infection par le VIH (108). Ces recommandations, publiées en 2006, ont été élaborées à partir d'une revue systématique de la littérature, selon la méthodologie développée par l'USPSTF.

► Synthèse

Les CDC reconnaissent depuis 2001 l'intérêt des TDR dans des circonstances médicales d'urgence (dans lesquelles une décision rapide doit être prise concernant la prescription d'un traitement post-exposition) et dans des environnements non traditionnels dans lesquels les taux de réception des résultats de test sont faibles (structures communautaires et « hors les murs ») (55). En 2003, dans le cadre des nouvelles orientations stratégiques adoptées en matière de dépistage de l'infection par le VIH, les CDC ont conclu à la nécessité, afin de réduire les barrières au diagnostic précoce de l'infection par le VIH, de mettre en œuvre de nouveaux modèles de dépistage de l'infection par le VIH en dehors des structures de soins traditionnelles, au moyen notamment de TDR (56). Cet axe stratégique a fait l'objet de déclinaisons pratiques dont les principes sont exposés dans un document technique intérimaire publié en avril 2003 (109).

Les CDC ont précisé les conditions d'utilisation des TDR dans un certain nombre de documents publiés depuis 2004. Ils insistent notamment sur l'importance d'un test de confirmation de type WB ou IFA en cas de résultat positif du test rapide (110). Si le test rapide a été réalisé sur prélèvement sanguin, il n'est pas nécessaire d'effectuer un test de dépistage EIA avant le test de confirmation. En cas de test rapide sur échantillon salivaire, un test de dépistage EIA est recommandé. Un test de confirmation doit toujours être réalisé, même si le test EIA est négatif. Enfin, si le test de confirmation est négatif, un nouveau test WB ou IFA doit être réalisé sur un second prélèvement afin d'éliminer des erreurs d'étiquetage. Si le résultat du test de confirmation est indéterminé, il est recommandé d'effectuer un nouveau test de dépistage un mois plus tard en cas de TDR sur sang et de répéter le test de confirmation en cas de TDR sur salive.

Un protocole de counseling spécifique a été proposé par les CDC à partir de l'expérience Respect-2 (111). En dehors des adaptations au schéma classique de counseling nécessitées par la réduction du temps disponible pour l'offre de conseils de prévention au cours d'une seule visite, ce protocole insiste sur l'importance d'informer les personnes auxquelles un TDR est proposé de la signification d'un résultat réactif et de la nécessité d'un test de confirmation.

Enfin, 5 éléments clés d'un programme d'assurance qualité devant accompagner la mise en œuvre des TDR ont été définis par les CDC (106) :

- les ressources devant être consacrées à l'établissement et au maintien du programme ;
- les qualifications, formation et processus d'évaluation des compétences du personnel utilisant les TDR ;
- le contrôle des processus avant, pendant et après réalisation du TDR ;
- la gestion des documents ;
- la gestion des problèmes techniques et événements indésirables.

L'ensemble de ces conditions abordées par les CDC se retrouve dans les recommandations développées par la *National Academy of Clinical Biochemistry* (108). En particulier, si celles-ci considèrent que les TDR actuellement disponibles se comparent très favorablement en termes de performances avec les tests ELISA classiques, elles insistent sur l'importance d'une utilisation par du personnel correctement formé, dans le cadre de programmes d'assurance qualité.

1.2 Recommandations britanniques

► Recensement

Les quatre recommandations portant sur les tests et stratégies de dépistage de l'infection par le VIH, élaborées depuis 2000 par la *Health Protection Agency*, le *Royal College of Physicians* et la *British Association of Sexual Health and HIV*, abordent la question des TDR (60-62,90).

Des recommandations spécifiques sur les TDR ont également été publiées en Grande-Bretagne par le *Clinical Governance Committee* de la *British Association of Sexual Health and HIV* en 2006 (112). Elles décrivent les circonstances dans lesquelles des TDR peuvent être utilisés et abordent les implications pratiques et éthiques de l'utilisation de ces tests.

► Synthèse

Les recommandations publiées en Grande-Bretagne concernant les TDR de l'infection par le VIH insistent sur les limites à l'utilisation de ces tests. La *British Association of Sexual Health and HIV* considère ainsi que (112) :

- les TDR sont moins sensibles que les tests EIA en période de séroconversion ;
- tous les TDR dont les résultats sont positifs doivent être confirmés par un test EIA conventionnel ;
- les TDR peuvent être utilisés dans les 5 circonstances suivantes : dispensaires anti-vénériens, accouchement en cas de statut sérologique inconnu, accident d'exposition au sang, « hors les murs » en direction de certaines populations à risque, exposition sexuelle ;
- une formation adaptée doit être proposée aux opérateurs réalisant des TDR ;
- un programme d'assurance qualité doit être mis en place.

1.3 Recommandations canadiennes

L'Agence de santé publique du Canada a publié en 2000 des recommandations à destination des professionnels de santé portant sur l'utilisation des TDR aux points de service (113). Ces recommandations ont fait l'objet d'une actualisation en novembre 2007 (114).

L'Agence de santé publique du Canada insiste sur les deux défis auxquels le dépistage rapide de l'infection par le VIH dans les points de service est confronté : le respect de l'autonomie de la personne dans le cadre du counseling et le maintien de la qualité de la réalisation du test (grâce à un programme d'assurance qualité). Les recommandations publiées en 2007 stipulent ainsi que (114) :

- les professionnels de santé doivent adapter la prestation des services de counseling pré-test et post-test qu'ils offrent dans les points de service en fonction des avantages et des limites du test ;
- l'utilisation du dépistage rapide du VIH exige, comme tous les tests de dépistage du VIH, le consentement éclairé du sujet testé ;
- en règle générale, un résultat négatif est exact et immédiatement disponible ;
- des faux négatifs peuvent également survenir lorsque l'échantillon est obtenu au cours de la période de latence sérologique ;
- ce type de test peut produire de faux résultats positifs dans un milieu où la prévalence est faible ;
- il est recommandé de ne pas utiliser le terme « positif » au cours de la discussion des résultats de ce test avec le patient. Il faut plutôt utiliser l'expression « résultat réactif » ou indiquer que « les résultats du test préliminaire révèlent la présence d'anticorps du VIH » ;
- tous les résultats réactifs obtenus au moyen d'un TDR du VIH doivent faire l'objet d'un test de confirmation dans un laboratoire de dépistage du VIH agréé.

Enfin, en 2008, la Société canadienne de pédiatrie a publié de nouvelles recommandations concernant le dépistage du VIH pendant la grossesse, actualisant le précédent document de principes datant de 2001 (115). Elle précise ainsi que si la mère n'a pas subi de tests pendant la grossesse ou présente des facteurs de risque de contracter le VIH et n'a pas subi de nouveau test vers la fin de la grossesse, toutes les mesures doivent être prises pour procéder à une sérologie rapide du VIH chez la mère pendant le travail ou même après l'accouchement, après avoir obtenu son consentement éclairé.

1.4 Recommandations australiennes

En 2004, l'*Australian Federation of Aids Organisations* a élaboré un document de discussion préliminaire portant sur la mise en œuvre des TDR dans les structures d'offres de soins (116). Elle prend position en faveur de l'initiation d'un processus de réflexion permettant de proposer des recommandations concernant l'introduction des TDR dans la stratégie de dépistage de l'infection par le VIH en Australie. Tout en avançant les bénéfices potentiels de ces tests, elle relève 4 questions devant faire l'objet d'une attention particulière :

- la confirmation d'un TDR positif ;
- les circonstances dans lesquelles un TDR peut être utilisé ;
- l'impact sur les données épidémiologiques ;
- les questions techniques et de formation associées à l'introduction des TDR.

En 2006, dans le cadre de la révision de la *National HIV Testing Policy*, proposée par un groupe conjoint associant le *Ministerial Advisory Committee on AIDS, Sexual Health and Hepatitis*, le *HIV/AIDS and Sexually Transmissible Infections Subcommittee* et l'*Intergovernmental Committee on AIDS, Hepatitis and Related Diseases*, il a été recommandé de limiter le recours aux TDR aux situations dans lesquelles :

- le dépistage est conduit ou supporté par une structure d'offre de soins ;
- le dépistage est conduit sous les auspices d'un laboratoire bénéficiant de l'accréditation du NATA/RCPA ;
- des TDR fiables autorisés par le TGA sont disponibles ;
- une information de qualité sur les tests et leur utilisation est disponible et proposée ;
- les professionnels de santé réalisant le test sont correctement formés et ont les compétences pour fournir des conseils pré et post-test ;
- des programmes d'assurance qualité sont en place pour assurer le maintien de la compétence des professionnels de santé qui réalisent les tests.

De plus, l'utilisation des TDR doit s'envisager dans trois circonstances :

- pour l'identification rapide des individus infectés par le VIH afin de guider la décision clinique ;
- en cas de difficultés d'accès au dépistage ;
- dans le cadre de la prise en charge des expositions professionnelles ou non professionnelles au sang et aux fluides corporels.

1.5 Recommandations suisses

Les recommandations de la commission Laboratoire et Diagnostic du VIH/sida de l'Office fédéral de la santé publique suisse concernant le dépistage de l'infection par le VIH dans les laboratoires et les cabinets médicaux considèrent qu'il est possible d'utiliser dans les cabinets médicaux un TDR « *dans le but d'exclure une infection au VIH acquise depuis un certain temps (plus de trois mois après l'exposition potentielle)* » (67). Toutefois, en cas de suspicion de primo-infection, le sang doit être envoyé impérativement à un laboratoire qui utilise en routine un test ELISA combiné. Si le résultat du TDR est positif, un nouveau prélèvement de sang sur EDTA doit être transmis à un laboratoire pour réalisation d'un test de confirmation.

L'Office fédéral de la santé publique a également publié, en mai 2007, des recommandations sur l'utilisation des TDR dans les centres de dépistage (117). Elles s'adressent aux structures publiques et privées intégrées aux hôpitaux et aux services de dépistage anonyme et de conseil et concernent les personnes ayant un comportement à risque dans un environnement à faible ou forte prévalence d'infection par le VIH. Ces recommandations décrivent les 4 temps du processus de dépistage : anamnèse du risque et classification du cas, conseil préliminaire au test, TDR, conseil consécutif au test. Elles précisent les responsabilités des différents professionnels : la réalisation et l'interprétation du TDR incombent au médecin du service ou aux personnes titulaires d'un diplôme FAMH (*Foederatio Analyticorum Medicinalium Helveticorum* ou Association suisse des chefs de laboratoires d'analyses médicales) ; elles peuvent être déléguées au personnel soignant et

aux assistants médicaux. Elles recommandent que tous les résultats réactifs d'un TDR soient vérifiés et confirmés par un laboratoire de confirmation régional et que les TDR ne soient pas utilisés en cas d'exposition supposée au VIH moins de 3 mois avant l'entretien-conseil. Enfin, les centres de dépistage proposant des TDR doivent mettre en œuvre un programme d'assurance qualité.

1.6 Synthèse

Au total, les recommandations recensées au niveau international et publiées depuis 2000 reconnaissent toutes les bénéfices potentiels de l'utilisation des TDR de l'infection par le VIH, dans l'objectif notamment d'améliorer le diagnostic précoce de cette infection et de réduire les barrières au dépistage. Elles considèrent toutes qu'un TDR négatif signe l'absence d'infection par le VIH, sauf en cas d'exposition récente, et qu'un test de confirmation doit systématiquement être réalisé en cas de résultat positif. Elles insistent toutes également sur l'importance d'une adaptation du protocole de counseling et sur la nécessité que soit mis en place un programme d'assurance qualité.

Les circonstances dans lesquelles les TDR peuvent être utilisés et les personnes habilitées à les réaliser varient, en revanche, selon les pays. Si certaines recommandations limitent le recours aux TDR aux structures traditionnelles d'offre de soins, d'autres envisagent leur utilisation « hors les murs » auprès de populations à haut risque recourant peu aux structures traditionnelles. De même, la réalisation et l'interprétation des TDR peuvent être restreintes aux professionnels de santé, voire aux médecins, ou étendues à des personnes n'appartenant pas à ces catégories dès lors qu'elles ont bénéficié d'une formation spécifique adaptée. Enfin, l'utilisation des TDR en vue de déterminer le statut sérologique du patient source en cas d'exposition professionnelle au VIH avant un éventuel TPE est recommandée de façon très consensuelle.

2 Performances des TDR

Les TDR sont soumis, de la même façon que les tests ELISA conventionnels, à la procédure du marquage CE dans le cadre de leur mise sur le marché. Ils doivent donc respecter les spécifications techniques communes définies par la Décision de la Commission européenne du 7 mai 2002 (cf. paragraphe 4.5.1 – tableau 4). Les conditions en termes de sensibilité du test sont les mêmes que pour tous les réactifs de dépistage des anticorps anti-VIH. La sensibilité en phase précoce de l'infection, estimée sur 20 panels de séroconversion, doit représenter l'état de l'art. Seules les conditions en termes de spécificité diffèrent légèrement : la spécificité, mesurée sur au moins 1 000 donneurs de sang non sélectionnés, 200 échantillons cliniques, 200 échantillons de femmes enceintes et 100 échantillons avec réaction croisée potentielle, ne peut être inférieure à 99 %.

La revue de la littérature a porté sur tous les TDR mixtes marqués CE et commercialisés en France au 1^{er} janvier 2008. Elle a eu pour objectif d'évaluer la performance clinique de l'ensemble des tests disponibles.

2.1 Principales sources de données

Les données de performance présentées dans ce chapitre sont issues de quatre sources principales de données : les performances affichées par les fabricants, les évaluations réalisées par les institutions nationales d'évaluation chargées notamment du contrôle du marché des réactifs et du contrôle national de qualité et par l'OMS ainsi qu'une revue de la littérature.

► **Les données fournies par les fabricants**

Les données de performances des TDR affichées par les fabricants dans le cadre de la procédure de marquage CE ont été obtenues en effectuant la revue des notices d'utilisation des TDR.

► **Les évaluations réalisées par les institutions nationales de contrôle**

Les données de performance des TDR publiées dans le cadre des évaluations réalisées par les institutions nationales de contrôle en France, en Grande-Bretagne et en Allemagne ont été prises en compte. Ces dernières ont été détaillées plus haut dans le chapitre abordant les performances des tests ELISA combinés.

Par ailleurs, l'Afssaps a réalisé, fin 2007, une étude spécifique en laboratoire dont l'objectif était d'évaluer la performance et la praticabilité des TDR distribués sur le marché français, sur un panel de 167 échantillons de sérum et de plasma (dont 17 échantillons issus de panels commerciaux de séroconversion).

► **Les évaluations réalisées par l'OMS**

L'OMS a publié en 1999, 2002 et 2004 trois rapports d'évaluation des performances et caractéristiques opérationnelles des TDR, selon une méthodologie standardisée (118-120).

► **La revue de la littérature**

Une revue systématique de la littérature a également été réalisée incluant toutes les études publiées depuis 1999 (correspondant à la date de fin de la période de recherche bibliographique dans le cadre des précédentes recommandations de l'Anaes) évaluant la performance des TDR marqués CE et distribués sur le marché français, respectant les critères de sélection définis dans la partie « Méthodologie ».

Aucune étude française n'a été retrouvée.

Enfin, à l'exception de 5 études, toutes les études incluses étaient des études rétrospectives sur panels sélectionnés d'échantillons de sérum ou plasma informatifs positifs et/ou négatifs ou sur panels de séroconversion.

2.2 Performances affichées par les fabricants

Les principales caractéristiques et performances des TDR mixtes marqués CE et distribués en France, fournies par les fabricants, sont présentées dans le tableau 15, ci-dessous.

Tableau 15. Performance des TDR marqués CE et distribués en France, selon les fabricants.

Nom	Matrice	Technique	Performances annoncées	
			Sensibilité	Spécificité
INSTI HIV 1/2	Sérum, plasma, sang total	Immunofiltration	99,2 (sérum)	99,9
			99,6 (plasma)	99,9
			99,6 (sang total)	99,4
VIKIA HIV 1/2	Sérum, plasma, sang total	Flux latéral	99,7 (sérum, plasma)	99,6
			99,9 (sang total)	99,9
Determine HIV 1-2	Sérum, plasma, sang total*	Flux latéral	100,0 (sérum)	99,75
			100,0 (plasma)	
			100,0 (sang total)	
Core HIV 1/2	Sérum	Flux latéral	100,0	99,75
Immunoflow HIV1-HIV2	Sérum	Flux latéral	100,0	100,0
ImmunoComb II HIV 1+2 BiSpot	Sérum, plasma	EIA phase solide	100,0	99,4
DoubleCheck II HIV 1/2	Sérum, plasma	Immunofiltration	100,0	99,3
Miracare rapid HIV antibody test	Sérum, plasma, sang total	Immunofiltration	99,7	99,7
ORAQUICK Advance	Sérum, plasma, sang total Salive	Flux latéral	99,6 (plasma)	99,9
			99,6 (sang total)	100,0
			99,3 (salive)	99,8
Retrocheck HIV	Sérum	Flux latéral	100,0	99,75
Retroscreen HIV	Sérum, plasma	Flux latéral	100,0	99,8

* En utilisant un diluant complémentaire non commercialisé en France

2.3 Performances mesurées par l'Afssaps et les autres institutions nationales de contrôle

► Données issues du contrôle de marché réalisé par l'Afssaps

Dans le cadre de sa mission de surveillance du marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, l'Afssaps produit des rapports de contrôle du marché des réactifs de détection des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 présents sur le marché dans lesquels des données de performance des TDR sont disponibles (69).

En novembre 2005, une étude a ainsi porté notamment sur 3 techniques rapides mixtes (Determine HIV1-2, Immunocomb II BiSpot HIV-1+2, DoubleCheck II HIV-1+2), enregistrées à la date du 15/10/2002 (69). Aucune discordance n'a été mise en évidence entre les performances mesurées avec ces 3 réactifs sur les panels de contrôle de lot Afssaps et celles avancées par les industriels lors de la libération des lots.

Dans le même cadre, au 12 novembre 2007, des contrôles de lot ponctuels en laboratoire avaient été réalisés ou étaient en cours pour 6 TDR (121). Les critères d'évaluation du panel de l'Afssaps étaient les suivants : tous les échantillons positifs devaient être dépistés positifs ; au maximum un échantillon négatif pouvait être trouvé faussement positif. Pour 3 réactifs analysés, les résultats retrouvés étaient conformes aux performances annoncées par le fabricant. En ce qui concerne Immunocomb II HIV 1+2 BiSpot, 1 échantillon positif a été

retrouvé négatif sur le premier lot testé et faiblement positif sur un second lot. Deux échantillons positifs ont été dépistés négatifs sur 2 lots du réactif DoubleCheck II HIV 1+2. Ce défaut de sensibilité n'a pas été reproduit dans le cadre d'une étude complémentaire réalisée dans le laboratoire de virologie de l'hôpital Saint-Louis sur un autre lot.

Enfin, la dernière opération de contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale concernant les tests de dépistage des anticorps anti-VIH a eu lieu en avril 2007 (70). Un échantillon préparé à partir de sérum d'origine humaine positif en anticorps anti-VIH1 dilué dans du sérum négatif en anticorps a été envoyé aux 2 865 laboratoires inscrits pour cette opération. Un total de 1 204 tests a été réalisé sur cet échantillon, au moyen de 7 réactifs de dépistage rapide. Le pourcentage de bonnes réponses (dépistage positif ou douteux) atteignait 99,7 %. Sur les 31 dépistages réalisés avec le Core HIV 1/2, 4 résultats négatifs et 3 résultats douteux ont été obtenus.

► Données issues de l'enquête réalisée par l'Afssaps

L'Afssaps a réalisé, dans le cadre des présents travaux d'évaluation, une étude sur un panel d'échantillons sériques et plasmatiques représentatifs de l'épidémiologie moléculaire du VIH en France afin d'évaluer les performances et la praticabilité des 8 TDR marqués CE et distribués sur le marché français au 1^{er} décembre 2007 (Core HIV1/2, Determine HIV 1-2, DoubleCheck II HIV 1+2, ImmunoComb II HIH 1+2 BiSpot, Immunoflow HIV1-HIV2, INSTI HIV 1/2, Retroscreen HIV et Vikia HIV 1/2).

Le panel d'échantillons natifs était constitué de 94 échantillons sériques positifs (présentant une réactivité avec les tests de dépistage de 3^e génération et un profil WB positif) dont 46 VIH-1 sous-type B, 41 VIH-1 non-B, 2 VIH-1 groupe O et 5 VIH-2, 6 échantillons prélevés en phase de séroconversion (présentant une réactivité avec les tests de dépistage de 3^e génération et un profil WB indéterminé) et 50 échantillons sériques négatifs. Par ailleurs 17 échantillons issus de panels commerciaux de séroconversion ont été sélectionnés.

Les résultats de performances des 8 tests évalués sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16. Performances diagnostiques des TDR marqués CE et distribués en France au 1^{er} décembre 2007.

	Sensibilité	Spécificité
Core HIV1/2	98 [£] /100	50/50 100,0 %
Determine HIV 1-2	100/100	49/50 98,0 %
DoubleCheck II HIV 1+2	100/100	50/50 100,0 %
ImmunoComb II HIH 1+2 BiSpot	100/100	50/50 100,0 %
Immunoflow HIV1-HIV2	99 [*] /100	50/50 100,0 %
INSTI HIV 1/2	100/100	50/50 100,0 %
Retroscreen HIV	99 [*] /100	50/50 100,0 %
Vikia HIV 1/2	100/100	50/50 100,0 %

* Un des 3 échantillons de sous-type A a été initialement rendu négatif par Core HIV 1/2, Immunoflow HIV1-HIV2 et Retroscreen HIV. Lors du retest, cet échantillon a été retrouvé faiblement positif au temps maximum de lecture avec ces 3 réactifs.

£ Un résultat faussement négatif a été obtenu avec le réactif Core HIV 1/2 pour un des 2 échantillons du groupe O. Le retest était négatif à 15 minutes et douteux à 30 minutes.

Le tableau 17 résume les résultats obtenus sur le panel d'échantillons commerciaux de séroconversion.

Tableau 17. Sensibilité de séroconversion des TDR marqués CE et distribués en France au 1^{er} décembre 2007.

	Éch. de per- séroconversion	Éch. de séroconversion	Tous éch.	Rang
Core HIV1/2	2/4	8/11	10/15 66,7 %	4
Determine HIV 1-2	0/4	11/11	11/15 73,3 %	3
DoubleCheck II HIV 1+2	0/4	11/11	11/15 73,3 %	3
ImmunoComb II HIH 1+2 BiSpot	0/4	9/11	9/15 60,0 %	5
Immunoflow HIV1-HIV2	2/4	11/11	13/15 86,7 %	1
INSTI HIV 1/2	1/4	11/11	12/15 80,0 %	2
Retroscreen HIV	2/4	11/11	13/15 86,7 %	1
Vikia HIV 1/2	0/4	10/11	10/15 66,7 %	4

Enfin, la praticabilité des réactifs a été évaluée en vue d'une utilisation par des professionnels de santé hors laboratoire. Un score a été établi à partir de différents critères portant sur la présentation générale du réactif, la notice d'utilisation, le matériel complémentaire éventuellement nécessaire et la réalisation du test (score sur 26). Les résultats sont présentés dans le tableau 18.

Tableau 18. Praticabilité des TDR marqués CE et distribués en France au 1^{er} décembre 2007.

	Présentation générale	Notice	Matériel compl.	Réalisation et lecture	Score total
Core HIV1/2	2/2	5/5	1/5	12/14	20/26
Determine HIV 1-2	1/2	4/5	1/5	12/14	18/26
DoubleCheck II HIV 1+2	1/2	4/5	1/5	7/14	13/26
ImmunoComb II HIH 1+2 BiSpot	0/2	4/5	0/5	8/14	12/26
Immunoflow HIV1-HIV2	2/2	5/5	1/5	13/14	21/26
INSTI HIV 1/2	2/2	1/5	2/5	13/14	18/26
Retroscreen HIV	2/2	5/5	1/5	13/14	21/26
Vikia HIV 1/2	2/2	4/5	3/5	13/14	22/26

Au total, l'étude réalisée sur le panel d'échantillons natifs sériques a montré que les TDR évalués reconnaissaient la majorité des échantillons positifs et de séroconversion. Seuls deux échantillons (1 groupe O et 1 sous-type A) ont posé des problèmes de reconnaissance avec certains réactifs. En revanche, des différences de performances entre les 8 tests évalués ont été mises en évidence sur les panels commerciaux de séroconversion. Enfin, l'étude de praticabilité a montré une variabilité importante selon les réactifs. Si tous les tests peuvent être assez facilement utilisés en laboratoire sur des échantillons sériques ou plasmatiques, seuls 3 d'entre eux (Determine HIV 1-2, INSTI HIV ½ et Vikia HIV ½) utilisables à partir de prélèvement de sang total capillaire pourront effectivement être mis en œuvre hors des laboratoires.

Des études complémentaires sont prévues par l'Afssaps portant en particulier sur la corrélation entre les résultats des TDR obtenus à partir de différents types de prélèvement (salive, sang total capillaire et veineux, sérum et plasma) et sur la performance et la praticabilité des TDR réalisés dans des structures autres que les laboratoires d'analyses de biologie médicale.

► **Données issues des évaluations réalisées par le MiDAS**

Le MiDAS a réalisé un certain nombre d'évaluations portant sur la performance de TDR. Les rapports d'évaluation concernant 2 de ces tests étaient disponibles et ont été publiés entre 1999 et 2006 (Determine HIV-1/2, Immunoflow HIV1-HIV2). Leurs résultats sont rapportés ci-dessous.

Dans tous les cas, il s'agissait d'études rétrospectives sur panels informatifs bien caractérisés. Le nombre d'échantillons testés était égal à 472 pour le Determine, dont 150 échantillons négatifs pour les anticorps anti-VIH issus de donneurs de sang, 150 échantillons positifs pour les anticorps anti-VIH1 (dont groupe O) et anti-VIH2 issus de sujets appartenant à des groupes à risques divers et dans des zones géographiques variées et 158 échantillons issus de panels commerciaux de séroconversion, de bas titres ou de titres mixtes. Dans le cas de l'Immunoflow, 177 échantillons dont 169 issus de 29 panels de séroconversion ont été testés.

La sensibilité et la spécificité du Determine HIV-1/2 étaient estimées à 100 %.

La sensibilité de séroconversion du Determine a également été évaluée sur l'ensemble des 13 panels de séroconversion : ce test se classait au 11^e rang par rapport aux 14 tests ELISA évalués avec un score agrégé de 44 sur une moyenne de 83. Par rapport au test ELISA le plus sensible, le retard de détection était estimé à 3,23 jours (médiane = 4 jours et étendue comprise entre 0 et 9 jours selon le panel de séroconversion).

Seule la sensibilité de séroconversion de l'Immunoflow HIV1-HIV2 a été évaluée. Comparé à 10 tests ELISA de 3^e génération, ce test se classait au 11^e rang avec un score agrégé de 46 sur un total de 109 (score compris entre 47 et 53 pour les 10 tests ELISA). Lorsque la sensibilité de l'Immunoflow était comparée à celle de 2 autres TDR (Determine HIV-1/2 et Core HIV 1+2) sur un sous-ensemble de 7 panels de séroconversion, des résultats identiques pour les 3 TDR étaient retrouvés (score cumulatif de 22 sur 44).

► **Données issues des évaluations réalisées par le *Paul Ehrlich Institute***

Le *Paul Ehrlich Institute* en Allemagne a publié en 2007 une étude évaluant notamment la performance de 2 TDR (Determine HIV-1/2 et Hexagon HIV) sur 30 panels commerciaux de séroconversion (68). Le retard de détection a été calculé par rapport au test de détection de l'acide nucléique. Les résultats obtenus avec les 2 TDR correspondaient à ceux observés avec les 14 tests ELISA de 3^e génération (retard de détection compris entre 10,1 et 11,5 jours avec une moyenne de 10,8 jours).

2.4 Performances mesurées dans le cadre des évaluations de l'OMS

Les trois évaluations réalisées entre 1999 et 2004 par l'OMS et ONUSIDA ont concerné entre 7 et 10 TDR dont 2 marqués CE et disponibles en France (Determine HIV-1/2 et DoubleCheck HIV-1+2) (118-120). Dans tous les cas, il s'agissait d'études rétrospectives sur panels informatifs :

- un panel de 250 à 595 sérums d'origine géographique variée comportant entre 136 et 203 échantillons positifs pour le VIH-1 et entre 21 et 60 échantillons positifs pour le VIH-2 (l'évaluation publiée en 2002 portait sur 250 échantillons de sang total collectés prospectivement dont 80 étaient positifs pour le VIH) ;
- huit panels de séroconversion pour le VIH-1.

La performance des TDR était évaluée en référence à un algorithme de dépistage standard (2 ELISA et 1 WB en confirmation avec différenciation des VIH-1 et 2 par utilisation d'un WB VIH-1, d'un WB VIH-2 et d'un Pepti-Lav 1+2). Dans le cas de la sensibilité sur panels de séroconversion, le retard de détection a été calculé par rapport au test ELISA Enzygnost Anti-HIV 1/2 Plus : un indice relatif moyen a été déterminé pour chaque TDR à partir des résultats obtenus sur les 8 panels de séroconversion.

Une lecture indépendante de chaque TDR était réalisée systématiquement par trois opérateurs : était retenu le résultat issu de 2 des 3 lectures. La reproductibilité (répétition des tests pour tous les échantillons initialement positifs et pour 10 % des échantillons négatifs) et

la variabilité inter-lecteurs (% d'échantillons pour lesquels les résultats du test initial étaient interprétés de façon divergente par les opérateurs) étaient évaluées. Les performances des tests Determine HIV-1/2 et DoubleCheck HIV-1+2 sont rapportées dans le tableau 19 ci-dessous.

Tableau 19. Performance clinique des TDR marqués CE et distribués en France, dans le cadre des évaluations réalisées par l'OMS.

Nom	Sensibilité	Spécificité	Variabilité inter-lecteurs
Determine HIV-1/2	100,0 [95,5-100,0] (sang total)	99,4 [96,7-100,0] (sang total)	1,6
DoubleCheck HIV-1+2	100,0 [97,7-100,0] (sérum)	94,6 [91,4-96,9] (sérum)	2,4

Un retard de détection était retrouvé par rapport au test Enzygnost Anti-HIV 1/2 Plus pour les 2 TDR évalués.

Enfin, un score de facilité de réalisation a été calculé pour chacun des TDR évalués à partir de différents critères (mode de préparation, stabilité après dilution ou ouverture, matériel supplémentaire nécessaire, appréciation du technicien) : il atteignait 29 pour DoubleCheck HIV-1+2 et 30 pour le test Determine HIV-1/2 sur un total de 30.

2.5 Performances issues de la revue de la littérature

2.5.1 Description des études retenues

Quatorze études originales publiées depuis 1999 ont été incluses dans cette revue de la littérature portant sur la performance des TDR : 8 études sur panels informatifs, 5 études prospectives et 1 étude de surveillance post-mise sur le marché. Six études étaient réalisées dans des pays en développement. Aucune étude française n'a été retrouvée.

Ces études ont évalué la performance de 28 TDR dont 4 marqués CE et disponibles sur le marché français (DoubleCheck HIV-1+2, Immunocomb II HIV-1+2 BiSpot, Determine HIV-1/2, OraQuick Advance HIV-1/2). Seuls les résultats de sensibilité et spécificité concernant ces derniers seront présentés.

Les 8 études rétrospectives sur panels informatifs incluaient un nombre d'échantillons compris entre 92 et 1 216 (122-129). Les panels associaient entre 26 et 793 échantillons négatifs pour les anticorps anti-VIH issus de donneurs de sang, de femmes enceintes et de sujets atteints d'autres pathologies et entre 66 et 423 échantillons positifs pour les anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 issus de sujets appartenant à des groupes à risques divers et dans des zones géographiques variées⁶⁵. Ils incluaient dans 2 études des échantillons issus de panels de séroconversion : 11 échantillons de 2 panels de séroconversion pour le VIH-1 dans l'étude de Giles *et al.* (122) et 8 panels de séroconversion pour le VIH-1 sous-type B dans l'étude de Beelaert *et al.* (126). Dans ces 2 études, les TDR étaient comparés à des tests ELISA de 3^e génération.

Les 5 études prospectives incluaient des populations d'étude variées plus ou moins bien caractérisées dont les effectifs étaient compris entre 605 et 12 337 (130-134). Il s'agissait de :

- 4 849 femmes enceintes se présentant en travail actif avec un terme de 24 semaines d'aménorrhée minimum ou hors travail actif à partir de 34 semaines d'aménorrhée dans 16 hôpitaux de 6 villes des États-Unis ;
- 400 patients s'adressant à des CDAG, 500 femmes enceintes et 200 patients séropositifs pour le VIH suivis dans des services de prise en charge de l'infection par le VIH au Brésil ;

⁶⁵ Dans les études de Reynolds *et al.* et de Aghokeng *et al.*, il s'agissait de sérums issus de République démocratique du Congo et du Cameroun (127,129).

- 605 femmes enceintes sélectionnées de façon randomisée à partir d'une cohorte de 10 135 femmes enceintes recrutées entre mars 2001 et février 2002 en Côte d'Ivoire ;
- 1 160 sujets recrutés au sein d'un centre de référence pour la prise en charge de l'infection par le VIH à Amsterdam (population mal caractérisée) ;
- 12 337 sujets issus de 4 populations différentes (1 population de femmes enceintes de l'étude MIRIAD, 3 populations de sujets à haut risque recrutés dans 41 centres communautaires, 3 sites de dépistage du VIH et 2 dispensaires antivénériens dans 3 villes des États-Unis).

La prévalence de l'infection par le VIH dans ces populations était comprise entre 0,3 % et 8,1 %.

L'algorithme standard associant ELISA et WB était pratiqué chez tous les sujets dans l'étude de Bulterys *et al.* (131), celle de Ferreira *et al.* (133) et celle de Delaney *et al.* (134). Le résultat était interprété en aveugle des résultats du TDR évalué dans ces 3 études. Dans l'étude de van den Berk *et al.* le test de référence était un IB avec suivi sérologique (130). Rouet *et al.* considéraient comme séropositifs les sujets pour lesquels un double test ELISA était positif et séronégatifs ceux pour lesquels les deux tests ELISA étaient négatifs (132).

L'étude de Ferreira *et al.* mesurait également la performance des TDR évalués sur 15 échantillons issus de 2 panels de séroconversion.

Enfin, l'étude de Wesolowski *et al.* portait sur 162 317 tests de dépistage réalisés dans 368 sites (CDAG, dispensaires antivénériens, prisons) entre le 11 août 2004 et le 30 juin 2005 dans 14 États des États-Unis (135). La prévalence de l'infection par le VIH selon les sites était comprise entre 0 et 4,02 %. Seuls les sujets pour lesquels le TDR était réactif bénéficiaient d'un test de confirmation (WB ou IFA). En cas de discordance entre le TDR et le test de confirmation, un nouveau test était effectué 4 semaines plus tard.

Les paramètres de performance mesurés dans les 7 études retenues comprenaient, selon les cas, la sensibilité et la spécificité cliniques, la sensibilité de séroconversion (délai de détection par rapport au test ELISA le plus performant) ainsi qu'un critère de performance opérationnelle (score subjectif évaluant la facilité de réalisation du test compris entre 0 et 5, 1 et 10 ou 0 et 20 selon les études).

2.5.2 Performances globales

Les résultats sont détaillés par test et selon les études dans les tableaux 20 et 21.

Dans les 8 études rétrospectives sur panels, la sensibilité clinique du DoubleCheck HIV-1+2 était estimée à 100 % (IC 95% [99,6-100,0]) et sa spécificité entre 96 et 99,4 % (IC 95 % [98,6-100,0]). L'Immunocomb II HIV-1+2 BiSpot avait une sensibilité 100 % (IC 95 % [99,6-100,0]) et une spécificité comprise entre 98,8 (IC 95 % [97,6-100,0]) et 100 %. Enfin, la sensibilité et la spécificité de Determine HIV-1/2 mesurées sur des échantillons de sous-types non B du VIH-1 étaient estimées à 100 % et à 99,4 à 100 % respectivement.

Les performances de 2 TDR ont été évaluées dans les 5 études prospectives incluses : Determine HIV-1/2 et OraQuick Advance (sur sang total et salive). En ce qui concerne Determine HIV-1/2, la sensibilité était estimée entre 99,4 et 100 % et la spécificité entre 98,4 et 99,89 %. Pour le test OraQuick Advance, la sensibilité clinique était évaluée à 99,7 % (IC 95 % [98,3-100,0]) sur sang total et à 99,1 % (IC 95 % [97,3-99,8]) sur salive et la spécificité à 99,9 % (IC 95% [99,8-100,0]) sur sang total et 99,6 % (IC 95 % [99,4-99,7]) sur salive.

Enfin, dans l'étude de surveillance post-mise sur le marché menée par Wesolowski *et al.*, seule la spécificité clinique de l'OraQuick Advance a pu être mesurée. Sur sang total, elle était estimée à 99,98% (étendue entre 99,73 % et 100 %) ; sur salive, elle atteignait 99,89 % (étendue entre 99,44 % et 100 %).

Dans les 3 études ayant inclus des scores de performance opérationnelle, cette dernière était considérée comme bonne ou très bonne.

Enfin, il convient de signaler que dans le cadre de l'étude conduite par Delaney *et al.* et portant sur les performances du test OraQuick Advance sur matrice salivaire, une augmentation du nombre de résultats faux positifs a été constatée entre avril et août 2004

dans les sites participants dans une des villes (Minneapolis) (134). Une investigation complémentaire a été conduite par les CDC, associant (136) :

- une étude rétrospective avec revue des données de performances sur deux périodes (1^{er} juillet 2002-14 avril 2004 avant la survenue des faux positifs et 15 avril 2004-31 août 2004 pendant l'augmentation du nombre de faux positifs) et des conditions de réalisation des tests ;
- une nouvelle étude prospective entre février et mai 2005 dans 9 sites (dont Minneapolis) sur 2 268 sujets afin de mesurer la spécificité du test OraQuick Advance sur salive et sang total.

L'étude d'investigation rétrospective n'a pas permis d'identifier la cause ni de mettre en évidence de facteur associé à l'augmentation soudaine du nombre de faux positifs (taux de faux positifs passé entre les deux périodes de 0,3 % à 4,1 %). Mais dans le cadre de l'étude prospective complémentaire, la spécificité du test OraQuick Advance sur salive et sang total était estimée à 100 %.

Tableau 20. Performances cliniques (hors séroconversion) des TDR marqués CE et commercialisés en France selon la revue de la littérature (études sur panels informatifs).

Test	Population	Performances		Références
		Sensibilité (IC 95 %)	Spécificité (IC 95 %)	
DoubleCheck HIV-1+2	25 échantillons VIH-1 et -2 + 26 échantillons VIH -	100 %	96 %	Giles, 1999 (122)
	263 échantillons VIH-1 et -2 + 332 échantillons VIH -	100 % (99,6-100,0)	99,4 % (98,6-100,0)	Beelaert, 2002 (126)
Immunocomb HIV-1+2 BiSpot	25 échantillons VIH-1 et -2 + 26 échantillons VIH -	100 %	100 %	Giles, 1999, (122)
	263 échantillons VIH-1 et -2 + 332 échantillons VIH -	100 % (99,6-100,0)	99,7 % (97,6-100,0)	Beelaert, 2002 (126)
	280 échantillons VIH-1 non-B + 181 échantillons VIH -	99,3 %* (98,5-100,0)	99,5 % (98,9-100,0)	Aghokeng, 2004 (129)
Determine HIV-1/2	81 échantillons VIH-1 non-B + 30 échantillons VIH -	100 %	100 %	Holguin, 2004 (128)
	280 échantillons VIH-1 non-B + 181 échantillons VIH -	100 % (99,6-100,0)	98,3 % (97,1-99,5)	Aghokeng, 2004 (129)
	142 échantillons VIH + (dont 42 à des stades différents de la maladie) 66 échantillons VIH -	100 %	100 %	Palmer, 1999 (123)
	423 échantillons VIH-1 et VIH-2 + 793 échantillons VIH -	100 % (99,13-100,0)	99,4 % (98,71-99,86)	Koblavi-Dème, 2001 (124)
	125 échantillons VIH-1 et VIH-2 + 75 échantillons VIH -	100 %	100 %	Aidoo, 2001 (125)

* 2 faux négatifs correspondant à des souches VIH-1 du groupe M.

Tableau 21. Performances cliniques (hors séroconversion) des TDR marqués CE et commercialisés en France selon la revue de la littérature (études prospectives et autres).

Test	Population	Performances		Références
		Sensibilité (IC 95 %)	Spécificité (IC 95 %)	
Determine HIV-1/2	1 160 patients consécutifs entre juillet 1999 et mai 2001 Prévalence 1,4%	99,4 %*	99,6 %	Van den Berk, 2003 (130)
	605 sérums sélectionnés de façon randomisée et issus de 10 135 échantillons consécutifs collectés chez des femmes enceintes Prévalence 8,1 %	100 % (92,7-100,0)	98,4 % (96,9-99,3)	Rouet, 2004 (132)
	1 100 échantillons recueillis entre juin et août 2003 dans 3 sites (dont 200 individus VIH +) Prévalence comprise entre 0,6 et 4,5 %	100 %	99,89 % (99,66-100,0)	Ferreira, 2005 (133)
OraQuick Advance HIV-1/2	12 337 sujets issus de 4 populations (population des femmes enceintes de l'étude MIRIAD, sujets à haut risque recrutés dans 41 centres communautaires, 3 centres de dépistage et 2 DAV dans 3 villes US entre avril 2000 et janvier 2005) Prévalence comprise entre 0,3 et 5,1 %	99,7 % [£] (98,3-100,0)	99,9 % (99,8-100,0)	Delaney, 2006 (134)
		99,1 [§] (97,3-99,8)	99,6 % (99,4-99,7)	
		162 317 tests réalisés dans 368 sites entre août 2004 et juin 2005 Prévalence comprise entre 0 et 4,02 %	-	99,98 % (sang total) 99,89 % (salive)

* 1 faux négatif correspondant à un patient au stade sida.

£ 1 faux négatif parmi une population à haut risque.

§ 3 faux négatifs parmi une population à haut risque.

2.5.3 Performances sur panels de séroconversion

Parmi les 7 études retenues, 3 ont mesuré les performances de 3 TDR (Immunocomb II HIV-1+2, DoubleCheck HIV-1+2 et Determine HIV-1/2) sur des panels de séroconversion (122,126,133).

Dans tous les cas, les TDR évalués détectaient les échantillons plasmatiques de façon retardée par rapport aux tests ELISA de 3^e génération auxquels ils étaient comparés.

Dans l'étude de Giles *et al.*, l'Immunocomb II HIV-1+2 et le DoubleCheck HIV-1+2 atteignaient un score agrégé de 5 sur 11 (score obtenu par addition du nombre d'échantillons positifs détectés sur chaque panel de séroconversion), inférieur au score obtenu par les tests ELISA évalués (score compris entre 6 et 8) (122). Ces 2 TDR présentaient un retard de détection par rapport au test ELISA de 3^{ème} génération Abbott HIV-1/HIV-2 de 1,0 et 2,1 jours respectivement selon Beelaert *et al.* (126). Enfin, le test Determine HIV-1/2 détectait les 8 derniers échantillons présentant des anticorps anti-VIH au sein de 2 panels de séroconversion, de la même façon que les 2 tests ELISA de 3^e génération évalués dans l'étude de Ferreira *et al.* (133).

2.6 Synthèse

Au total, les données de performances des TDR disponibles depuis 1999 mettent en évidence la bonne sensibilité clinique de ces tests, même dans des populations de souches virales variées. La spécificité clinique est également très bonne, la plupart du temps supérieure à 99 %, voire 99,5 %. Ces performances sont un peu plus faibles lorsque le TDR est pratiqué sur sang total et surtout sur salive.

Il persiste cependant un écart de performance en phase de séroconversion. Ainsi, les TDR évalués présentent une sensibilité de séroconversion légèrement inférieure ou équivalente à celle des tests ELISA de 3^e génération.

Il convient cependant de noter que les performances des TDR ont été le plus souvent mesurées sur des échantillons sériques ou plasmatiques, beaucoup plus rarement sur sang total et surtout sur salive. Par ailleurs, aucun résultat de sensibilité de séroconversion n'est disponible dans la littérature pour des TDR réalisés sur sang total ou salive. Enfin, certaines études soulignent les limites des TDR en matière de détection des sous-types particuliers du VIH-1 (groupe O en particulier)⁶⁶.

3 Utilisation des TDR : revue de la littérature

En dehors des performances des TDR, la littérature a également évalué les bénéfices de l'utilisation de ces tests dans le cadre de la stratégie globale de dépistage de l'infection par le VIH et s'est intéressée à leurs coûts, la qualité de leur mise en œuvre, leur acceptabilité, leur impact psychologique ainsi que leurs implications éthiques notamment dans le cadre d'un éventuel dépistage à domicile.

⁶⁶ Une étude réalisée au sein du laboratoire de virologie de La Pitié-Salpêtrière en 2006 a mis en évidence les défauts de sensibilité de 5 TDR sur un sous-échantillon de 12 sérums VIH-1 du groupe O (données en cours de publication).

3.1 Description des études retenues

3.1.1 Les études évaluant les bénéfices cliniques des TDR

► Caractéristiques des études retenues

Dix-sept études évaluant les bénéfices cliniques de l'utilisation des TDR, respectant les critères de sélection définis dans la partie « Méthodologie » et publiées depuis 1995, ont été retenues. Elles étaient caractérisées par une grande hétérogénéité en termes de schéma d'étude, d'environnement, de populations incluses ou de circonstances d'utilisation des TDR. La méthodologie de chaque étude est détaillée dans le tableau 22.

Parmi les 17 études incluses, 3 correspondaient à des revues systématiques avec traitement méta-analytique des données dans un cas (137-139). On dénombrait par ailleurs 2 études contrôlées randomisées (140,141), 4 études prospectives ou rétrospectives contrôlées non randomisées (142-145) et 6 études de type avant-après (146-151). Deux études, bien que prospectives non contrôlées non randomisées, ont été également retenues en raison de leur caractère multicentrique, de la taille de leurs effectifs et de leur intérêt (131,152) : ces 2 articles rapportaient les résultats de la même étude *Mother-Infant Rapid Intervention At Delivery* (MIRIAD) mais avec des temps de suivi différents.

Ces études évaluaient les bénéfices cliniques de l'utilisation des TDR dans des circonstances variées : au moment de l'accouchement (n = 4), dans le cadre d'un accident d'exposition au sang (n = 2), d'un contact avec le système de soins (n = 3) ou d'une démarche volontaire de dépistage (n = 5). Les structures dans lesquelles ces tests étaient proposés incluaient des services hospitaliers d'urgence (n = 3), des salles de naissance et services d'obstétrique (n = 4), des centres de dépistage et dispensaires antivénériens (n = 3) ou des structures alternatives (n = 2). Les populations d'étude englobaient les femmes enceintes en cours de travail dont le statut sérologique pour le VIH n'était pas connu (n = 4), des professionnels de santé exposés à un contact avec du sang (n = 2), des sujets de différents profils de risque s'adressant à des structures de dépistage dans le cadre d'une démarche volontaire (n = 5).

Différents TDR étaient évalués, sur plasma ou sérum, sur sang total ou sur salive : le test SUDS dans 5 cas, l'OraQuick dans 7 cas, le Capillus dans 1 cas, un test non précisé dans 1 cas.

Les bénéfices cliniques de l'utilisation des TDR étaient mesurés au travers de différents critères de jugement :

- taux de réalisation du dépistage et d'acceptation du TDR (n = 6) ;
- taux de réception des résultats du TDR (n = 8) et du test de confirmation (n = 1) ;
- proportion de sujets ayant bénéficié de conseils post-test (n = 1) ;
- délai de notification des résultats du TDR (n = 4) ;
- taux d'accès à une prise en charge médicale en cas de test positif (n = 1) ;
- délai de prise en charge (n = 1) ;
- taux d'infections par le VIH nouvellement diagnostiquées (n = 2) ;
- proportion de sujets présentant un retard au diagnostic (n = 1) ;
- taux d'incidence des IST (comme marqueur des changements de pratiques à risque) (n = 2) ;
- taux d'utilisation d'un traitement post-exposition dans le cas d'un accident d'exposition au sang (n = 2).

► Qualité générale des études retenues

En dehors de leur hétérogénéité, qui complique la comparaison entre les résultats obtenus, les différentes études retenues étaient de qualité médiocre sur le plan méthodologique. Outre le fait que seules 2 études étaient des essais contrôlés randomisés, la plupart des études sélectionnées étaient confrontées à un certain nombre de biais potentiels pouvant affecter leur validité interne : biais de sélection et de confusion principalement. Par ailleurs, toutes ne fournissaient pas l'ensemble des informations permettant de juger de leur qualité

méthodologique. Enfin, la plupart des études ont été réalisées aux États-Unis, pays dans lequel l'épidémie d'infection par le VIH présente certaines caractéristiques particulières qui la distinguent de la situation rencontrée en France. Se pose donc la question de la transposabilité des résultats au contexte français.

Par ailleurs, parmi les 3 revues systématiques recensées, les 2 plus récentes étaient de qualité médiocre (138,139) : les critères de sélection des études étaient souvent très larges et la qualité des études n'était pas évaluée. Seule l'étude de Hutchinson *et al.* proposait une méta-analyse bien conduite⁶⁷ et reposant sur une revue systématique et exhaustive de la littérature entre mars 1990 et mai 2005, incluant toutes les études originales réalisées aux États-Unis comportant un groupe contrôle à l'exclusion de celles menées chez les femmes enceintes au moment de l'accouchement et dans le cadre d'un accident d'exposition au sang (137).

⁶⁷ La qualité des études était évaluée sur cinq critères et un test d'homogénéité était réalisé.

Tableau 22. Méthodologie des études originales évaluant les bénéfices cliniques des TDR publiées depuis 1995.

Auteur, année, référence, pays	Schéma d'étude	Environnement	Population	Test évalué / Intervention	Critères de jugement	Commentaires
Kassler, 1997, USA (149)	Étude de type avant-après	1 centre de dépistage anonyme et 1 dispensaire anti-vénérien aux USA entre janvier et octobre 1993	N = 4 555 tests de dépistage réalisés chez tous les sujets s'adressant à ces 2 sites	P1 = EIA + 2 séances de conseils pré- et post-test P2=TDR (SUDS) sur sérum + 1 séance de conseils pré- et post-test	Taux d'incidence des IST à 6 mois et 1 an	Comparabilité des populations incluses non vérifiée Possibilité de biais d'information pour la mesure de l'incidence des IST (résultats recueillis dans dossiers médicaux)
Kelen, 1999, USA (147)	Étude de type avant-après	1 service d'urgence d'un hôpital universitaire aux USA entre 1993 et 1995	N = 3 048 patients approchés dont 1 448 inclus Prévalence 5,4 % Patients de 18 à 55 ans, avec statut VIH - ou inconnu, stables sur le plan médical, non hospitalisés	P1 = EIA sur sérum + 2 séances de conseils pré- et post-test P2 = choix offert entre EIA et TDR (SUDS) et TDR réalisé au labo central P3 = TDR (SUDS) réalisé dans un labo satellite au sein du service d'urgence	Taux d'acceptation du test de dépistage Taux de réception des résultats du test Délai moyen entre prélèvement et notification des résultats Taux de retour pour confirmation	
Forsyth, 2004, USA (142)	Étude comparative non randomisée ± avant-après	2 hôpitaux aux USA en 2000	Hôpital A = 100 tests de dépistage Hôpital B = 56 tests de dépistage Femmes enceintes se présentant en travail dont 75 % non testées auparavant, 9 % non suivies en prénatal	Hôpital A = procédure accélérée avec EIA standard puis TDR (SUDS) sur plasma en labo Hôpital B = TDR (SUDS) sur sérum en labo	Délai moyen entre admission et réception des résultats	Faible niveau de contrôle Population source non décrite

Tableau 22 (suite). Méthodologie des études originales évaluant les bénéfices cliniques des TDR publiées depuis 1995.

Auteur, année, référence, pays	Schéma d'étude	Environnement	Population	Test évalué/intervention	Critères de jugement	Commentaires
Puro, 2004, Italie (150)	Étude de type avant-après	2 hôpitaux publics en Italie entre 1995 et 2002	Hôpital A = 1195 AES Hôpital B = 800 AES	P1 = détermination du statut sérologique du patient source par EIA (avec cheminement accéléré pour hôpital A) P2 = détermination du statut sérologique du patient source par TDR (Capillus) En parallèle test EIA ± WB	Nombre de professionnels de santé auxquels une PEP non nécessaire a été administrée Nombre de patients sources testés	Recueil rétrospectif des données Comparabilité initiale des populations d'étude non vérifiée Taux de perdus de vue non précisés
Bulterys, 2004, USA (131)	Étude prospective non contrôlée non randomisée (étude MIRIAD)	16 services d'obstétrique (6 villes) aux USA entre novembre 2001 et novembre 2003	N = 7 381 femmes enceintes en travail actif à partir de 24 SA ou hors travail actif après 34 SA	TDR VIH-1 sur sang total (OraQuick) proposé si statut sérologique non connu En parallèle test EIA ± WB	Taux d'acceptation du test de dépistage Délai médian entre prélèvement et notification des résultats	Pas de standardisation de l'intervention selon les sites Vaste étude multicentrique de faisabilité

Tableau 22 (suite). Méthodologie des études originales évaluant les bénéfices cliniques des TDR publiées depuis 1995.

Auteur, année, référence, pays	Schéma d'étude	Environnement	Population	Test évalué/intervention	Critères de jugement	Commentaires
Lubelchek, 2005, USA (144)	Étude rétrospective de type cohorte	1 hôpital universitaire aux USA entre janvier 2003 et mai 2004	N = 158 patients éligibles, nouvellement diagnostiqués pour le VIH dont 103 inclus (48 dans GT et 55 dans GC) % femmes 17/27 % (GT/GC) âge moyen 40/43 ans % HSH 23/15 %	GT = patients pour lesquels le diagnostic a été réalisé sur TDR aux urgences GC = patients pour lesquels le diagnostic a été réalisé sur EIA en cours d'hospitalisation	Délai moyen entre admission et documentation du statut VIH % de patients sortant sans connaissance du diagnostic Durée moyenne de séjour	
Liang, 2005, USA (145)	Étude prospective contrôlée non randomisée	1 clinique mobile de dépistage des IST et de l'infection par le VIH en direction des populations à haut risque aux USA entre mai 2003 et février 2004 (projet UJIMA)	N = 461 clients vus pour la 1 ^{re} fois au cours de la période d'étude % femmes 38,3 % âge moyen 36 ans Prévalence 4,1 %	GT = TDR (OraQuick) sur sang total + 1 séance de conseils pré- et post-test GC = EIA sur sérum + 2 séances de conseils pré- et post-test	Taux de réception des conseils post-test	

Tableau 22 (suite). Méthodologie des études originales évaluant les bénéfices cliniques des TDR publiées depuis 1995.

Auteur, année, référence, pays	Schéma d'étude	Environnement	Population	Test évalué/intervention	Critères de jugement	Commentaires
Landrum, 2005, USA (151)	Etude de type avant-après	1 hôpital de 269 lits aux USA entre janvier et décembre 2003	N = 150 AES survenus au cours de la période d'étude pour lesquels le patient source était connu (en l'absence de test VIH récent)	P1 = détermination du statut sérologique du patient source par EIA P2 = détermination du statut sérologique du patient source par TDR (OraQuick) sur sérum En parallèle test EIA ± WB	Taux d'utilisation du TPE Délai moyen entre déclaration AES et notification des résultats	Recueil rétrospectif des données
Metcalf, 2005, USA (140)	ECR	3 dispensaires anti-vénériens aux USA entre février 1999 et décembre 2000	GT = 1 670 (dont 1 648 analysés) GC = 1 672 (dont 1 649 analysés) % femmes 45,9/45,5 % (GT/GC) âge moyen 25,4/25,8 ans % HSH 9,8/9,5 %	GT = TDR (SUDS) + 2 séances de conseils au cours de la même visite GC = EIA + 2 séances de conseils au cours de 2 visites différentes Confirmation par WB si test EIA ou TDR réactif de façon répétée Suivi pendant 12 mois	Taux d'incidence des IST au cours des 12 mois du suivi	Taux de suivi à 12 mois 72,3/73,6 % (GT/GC)

Tableau 22 (suite). Méthodologie des études originales évaluant les bénéfices cliniques des TDR publiées depuis 1995.

Auteur, année, référence, pays	Schéma d'étude	Environnement	Population	Test évalué/intervention	Critères de jugement	Commentaires
Spielberg, 2005, USA (141)	ECR	3 sites (1 programme d'échange de seringues et 2 bains-douches fréquentés par des HSH) aux USA entre 1999 et 2000	Site échange seringues n = 3874 (dont 926 GC / 997 GT1 / 1 027 GT2 / 924 GT3) Sites bains-douches n = 3140 (dont 896 GC / 636 GT1 / 705 GT2 / 903 GT3)	GT1 = TDR (SUDS) +1 séance de conseils standard GT2 = EIA avec prélèvement salivaire (Orasure) + 2 séances de conseils standard GT3 = EIA + choix entre matériels écrits pré-test ou conseils standard GC = EIA + 2 séances de conseils standard	Taux d'acceptation du test de dépistage Taux de réception des résultats du test	Randomisation en fonction du jour de visite Populations à haut risque Comparabilité initiale des groupes non vérifiée Absence d'aveugle
Aaron, 2006, USA (146)	Etude de type avant-après	1 salle de naissance d'un hôpital universitaire aux USA entre avril 2002 et juin 2005	N = 259 tests de dépistage réalisés Prévalence 1,2 %	P1 = utilisation d'un EIA « court » (système de garde) P2 = utilisation d'un TDR (OraQuick) sur sang total	Délai moyen entre prélèvement et notification des résultats	Faible niveau de contrôle Population d'étude non décrite Simple étude de faisabilité

Tableau 22 (suite). Méthodologie des études originales évaluant les bénéfices cliniques des TDR publiées depuis 1995.

Auteur, année, référence, pays	Schéma d'étude	Environnement	Population	Test évalué / Intervention	Critères de jugement	Commentaires
San Antonio-Gaddy, 2006, USA (148)	Étude de type avant-après	61 sites de dépistage anonyme aux USA entre 2002 et 2003	N = 1 321 clients testés au cours des 30 1 ^{ers} jours après la mise en place des TDR dans chaque site	P1 = EIA sur prélèvement veineux ou salivaire P2 = TDR par digipuncture en plus du test EIA	Taux de réalisation des tests de dépistage sur une période de 6 mois Taux de réception des résultats du test	Population d'étude non décrite Pas d'analyse des séries chronologiques
Lyss, 2007, USA (143)	Étude comparative non randomisée	1 service d'urgences d'un hôpital universitaire aux USA entre janvier 2003 et avril 2004	N = 5 285 patients éligibles (dont 4 849 dans GT1 et 436 dans GT2) % femmes 49/28 % (GT1/GT2)	GT1 = TDR sur sang total proposé de façon systématique GT2 = TDR sur sang total à la demande du médecin En parallèle test EIA ± WB	Taux d'acceptation du test de dépistage	Non-comparabilité initiale des 2 groupes Pas de standardisation des modalités d'offre du dépistage dans le GT2
Jamieson, 2007, USA (152)	Étude prospective non contrôlée non randomisée (étude MIRIAD)	17 services d'obstétrique (6 villes) aux USA entre novembre 2001 et février 2005	N = 12 481 femmes enceintes en travail actif à partir de 24 SA ou hors travail actif après 34 SA	TDR VIH-1 sur sang total (OraQuick) proposé si statut sérologique non connu En parallèle test EIA ± WB	Taux d'acceptation du test de dépistage Délai médian entre prélèvement et notification des résultats	

3.1.2 Les études portant sur l'impact économique de l'utilisation des TDR dans la littérature internationale

► Caractéristiques des études retenues

Six études évaluant l'impact économique de l'utilisation des TDR, publiées depuis 1995, ont été analysées. Elles respectaient les critères de sélection suivants :

- revue de synthèse ou études originales comparatives donnant des éléments d'information sur l'impact économique de l'utilisation des TDR ou des autotests ;
- études portant sur des types de tests utilisés ou disponibles sur le marché français ; le cas échéant, sur des TDR permettant la détection des VIH-1 et 2 ;
- études présentant des détails méthodologiques suffisants à la compréhension de la démarche suivie (période d'étude, description de la population, localisation géographique, types de tests, sources de données, méthodes de valorisation des coûts) ;
- études ne précisant pas le nom du test rapide ou conventionnel utilisé mais mettant en évidence une problématique économique non abordée par ailleurs ;
- études portant sur les TDR utilisant d'autres modes de prélèvement que le sérum ou le plasma (seuls autorisés en France en 2007).

Parmi les 6 études incluses, 3 études étaient rétrospectives (153,150,154), 1 étude était de type avant-après (151) et 2 études étaient de type coût-efficacité fondées sur des modélisations (évaluation du coût par TME évitée (155) ou du coût par personne testée (156)).

Ces études évaluaient l'impact économique de l'utilisation des TDR dans des circonstances variées : au moment de l'accouchement ($n = 1$), dans le cadre d'un accident d'exposition au sang ($n = 4$). Une étude menait une réflexion plus globale sur la place des TDR dans la stratégie de dépistage du VIH selon différents *scenarii*.

Différents TDR étaient évalués : le test SUDS dans 1 cas, l'OraQuick dans 2 cas, le Capillus dans 1 cas, un test non précisé dans 2 cas.

► Qualité générale des études retenues

À l'image des études cliniques retenues, les études économiques étaient hétérogènes et de qualité médiocre sur le plan méthodologique. La plupart d'entre elles étaient peu explicites sur les méthodes de valorisation des coûts.

Sur les 6 études analysées, 4 ont été menées aux États-Unis, rendant difficile la transposition des résultats en raison de différences d'épidémiologie, de culture, d'organisation du système de santé, d'abord de la pathologie entre ce pays et la France. Les tests utilisés dans les études étaient pour la plupart obsolètes ; aucun d'entre eux n'était disponible ou utilisé en France.

3.1.3 Les études évaluant les conditions de mise en œuvre des TDR

Les études évaluant les conditions de mise en œuvre des TDR étaient très peu nombreuses. Ainsi, aucune étude portant sur la sécurité des TDR n'a été retrouvée.

Une étude évaluant la reproductibilité de 2 TDR dont l'OraQuick selon le niveau de formation du personnel a été publiée en 2004 (157). Des données de variabilité inter-opérateurs sont également fournies par quelques études de performances.

L'acceptabilité comparée entre TDR et tests conventionnels, l'acceptabilité des TDR selon leur lieu de pratique et les préférences des individus pour un rendu plus ou moins rapide des résultats ou dans des sous-groupes de population particuliers (adolescents, femmes enceintes, population à risque élevé de contamination, population carcérale, population de sans domicile fixe) ont fait l'objet 10 études américaines (137,158-166) et de 2 études anglaises (167,168).

Enfin, si la question des tests de dépistage à domicile a fait l'objet de plusieurs études dont un essai contrôlé randomisé (169), une étude prospective contrôlée non randomisée (170) et deux études descriptives non contrôlées (171,172), les évaluations réalisées portaient sur les systèmes d'autoprélèvement à domicile⁶⁸. Seule une étude transversale conduite à Singapour et publiée en 2007 a examiné la faisabilité et l'acceptabilité des TDR à domicile en comparant deux modalités de réalisation des tests (par les sujets participants puis par du personnel formé) (173).

3.2 Efficacité clinique

La méta-analyse de Hutchinson *et al.* inclut l'ensemble des études contrôlées publiées entre mars 1990 et mai 2005 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de méthodes alternatives de dépistage et conseils par rapport aux méthodes traditionnelles, en termes de recours au dépistage, de réception des résultats et de lien avec la prise en charge médicale (137). En raison de la qualité de cette revue systématique, les résultats obtenus sont présentés dans un premier temps. Ils ont été complétés par ceux mis en évidence par les études publiées ultérieurement à partir de 2005. Sont également présentés les résultats de certaines études incluses dans la méta-analyse de Hutchinson *et al.* mais n'ayant pas fait l'objet d'une revue complète et considérés comme particulièrement importants. Enfin, la revue systématique de Hutchinson *et al.* ayant exclu les études conduites chez des femmes enceintes et dans le cadre d'accidents d'exposition au sang, les résultats de toutes les études publiées depuis 1995 et portant sur ces deux champs sont également développés.

Les résultats de toutes les études présentées dans ce chapitre sont détaillés dans le tableau 23.

3.2.1 Résultats de la méta-analyse de Hutchinson *et al.*

La méta-analyse conduite par Hutchinson *et al.* a inclus 8 essais contrôlés randomisés et 9 études contrôlées non randomisées dont 4 avec des groupes contrôles parallèles et 5 des groupes contrôles historiques (137). Au total la population d'étude comprenait 21 096 sujets, issus de populations considérées comme à haut risque et dans des environnements très divers (dispensaires antivénériens, CDAG, services d'urgences, structures alternatives « hors les murs »).

Parmi les 15 études retenues (dont 2 comportaient 2 bras d'intervention, soit 17 tailles d'effets), 12 évaluaient l'efficacité des TDR : il s'agissait du test SUDS dans 11 cas et de l'OraQuick dans 1 cas.

L'utilisation d'un TDR était associée à une augmentation des taux de réception des résultats du test en comparaison à un test de dépistage classique (RR = 1,80 – IC 95 % [1,46-2,22]). Cependant, il existait une hétérogénéité entre les études incluses.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées selon le type de structures, le statut sérologique du sujet et le schéma d'étude. La taille de l'effet de l'utilisation d'un TDR sur la réception des résultats était estimée à :

- ▶ 1,54 (IC 95 % [1,21-1,96]), 1,82 (IC 95 % [1,30-2,54]) et 2,19 (IC 95 % [1,29-3,70]) dans les structures alternatives, les dispensaires antivénériens et les services d'urgences respectivement (avec une hétérogénéité entre les études dans les 3 cas) ;
- ▶ 1,19 (IC 95 % [1,08-1,31]) chez les sujets séropositifs et 2,00 (IC 95 % [1,19-3,36]) chez les sujets séronégatifs (avec une hétérogénéité entre les études dans ce dernier cas) ;
- ▶ 1,43 (IC 95 % [1,39-1,47]) dans les essais contrôlés randomisés et 2,04 (IC 95 % [1,39-2,99]) dans les études contrôlées non randomisées (avec une hétérogénéité entre les études dans ce dernier cas).

⁶⁸ On distingue les systèmes d'autoprélèvement à domicile pour lesquels seul le prélèvement de l'échantillon est réalisé par la personne à domicile, l'analyse étant réalisée par un laboratoire, et les systèmes d'auto-analyse à domicile pour lesquels la personne effectue le test et obtient seule le résultat.

3.2.2 Résultats des études ultérieures

Les résultats des études publiées depuis 2005 sont présentés selon les différents critères d'efficacité clinique proposés et considérés comme pertinents.

► Effets sur le recours au dépistage

Six études ont évalué l'effet de l'utilisation de TDR sur les taux d'acceptation et de réalisation du dépistage. L'une d'entre elles était un essai contrôlé randomisé (141).

Dans tous les cas, l'utilisation de TDR était associée à une augmentation des taux d'acceptation et de réalisation du dépistage en comparaison avec un test conventionnel.

Ainsi dans l'essai contrôlé randomisé mené par Spielberg *et al.* et comparant 4 modalités différentes de tests et conseils dans le cadre du dépistage de l'infection par le VIH, dans une population à haut risque, le taux d'acceptation du dépistage était multiplié par 1,3 à 1,7 selon le site de l'étude (programme d'échanges de seringues et bains-douches) dans le groupe auquel était proposé un TDR avec conseils standard en une séance par rapport au groupe test conventionnel et conseils standard en 2 séances (141). Par ailleurs, le taux de réalisation du test de dépistage était significativement plus élevé lorsqu'il s'agissait d'un TDR (16,2 % vs 12,4% en cas de test conventionnel).

Ces résultats ont été retrouvés dans les études contrôlées non randomisées réalisées dans d'autres environnements et chez d'autres populations. Ainsi dans l'étude publiée par Lyss *et al.*, conduite dans le service d'urgences d'un hôpital de Chicago accueillant principalement des patients à bas revenus issus des minorités ethniques, les taux d'acceptation du TDR atteignaient 59 % quand le dépistage était proposé en routine et 95 % quand il était proposé par un médecin (143). De même, San Antonio-Gaddy *et al.* ont comparé le nombre total de tests de dépistage réalisés au sein de 61 centres de dépistage anonyme dépendant du Département de la santé de l'État de New York avant et après introduction des TDR sur deux périodes identiques de 6 mois (148). Une augmentation de 36,9 % de l'activité de dépistage était constatée entre les deux périodes : les TDR représentaient 93,3 % des tests de dépistage effectués en 2003. Enfin, dans l'étude de type avant-après conduite par Kassler *et al.*, dans un centre de dépistage anonyme et un dispensaire antivenérien à Dallas et comparant deux périodes (test ELISA et conseils standard en 2 séances puis TDR et conseils en 1 séance), le taux de patients testés augmentait de 7 % (centre de dépistage anonyme) à 29 % (dispensaire antivenérien) après introduction du TDR (149).

Enfin, dans le cadre de la très large étude prospective multicentrique MIRIAD évaluant la faisabilité, l'acceptabilité et la performance du dépistage rapide au moment de l'accouchement chez des femmes enceintes dont le statut sérologique n'était pas connu, le taux d'acceptation du TDR atteignait 85,5 % (n = 7 898 sur un total de femmes approchées de 9 233) et le taux de réalisation du test était estimé à 98,2 % (152).

► Effets sur la réception des résultats

L'effet le plus manifeste de l'utilisation des TDR concerne le taux de réception des résultats. Huit études, dont un essai contrôlé randomisé (141), ont évalué l'efficacité des TDR sur ce plan.

Dans l'essai contrôlé randomisé mené par Spielberg *et al.*, le taux de réception des résultats du test était multiplié par 1,9 à 2,4 selon le site de l'étude (programme d'échanges de seringues et bains-douches) dans le groupe auquel était proposé un TDR avec conseils standard en une séance par rapport au groupe test conventionnel et conseils standard en 2 séances (141). Ce taux atteignait 91,8 % avec les TDR vs 68,6 % avec les tests conventionnels.

Les études contrôlées non randomisées ont mis en évidence des résultats similaires. Ainsi, dans l'étude publiée par Lyss *et al.*, tous les patients pour lesquels le résultat du TDR était positif et 98 % de ceux ayant un TDR négatif avaient reçu leurs résultats alors qu'ils étaient encore aux urgences (143). De même, dans l'étude de San Antonio-Gaddy *et al.*, la proportion de personnes recevant les résultats de leur test de dépistage était significativement plus élevée après introduction du TDR (98,7 % en 2003 vs. 84,2 % en

2002) : elle atteignait 99,0 % (vs 84,4 %) en cas de résultat négatif du test et 81,0 % (vs 72,3 %) pour les tests dont le résultat était confirmé positif (148). Une même augmentation des taux de réception des résultats était retrouvée par Kassler *et al.* dans le cadre de leur étude de type avant-après : au cours de la 1^{re} phase, le taux de réception des résultats était estimé à 30 % et 95 % en cas de résultat négatif et 79 % et 84 % en cas de résultat positif respectivement dans le dispensaire antivénérien et dans le centre de dépistage anonyme ; il atteignait après introduction du TDR 93 % et 99 % en cas de résultat négatif et 97 % et 100 % en cas de résultat positif respectivement dans le dispensaire antivénérien et dans le centre de dépistage anonyme (149). Enfin, Liang *et al.* ont comparé, dans le cadre d'un projet de clinique mobile de dépistage des IST et de l'infection par le VIH en direction des populations à haut risque, mené par le *Baltimore City Health Department* et la *Maryland AIDS Administration*, une offre de TDR avec conseils en 1 séance à une intervention de dépistage classique reposant sur l'utilisation de tests conventionnels avec conseils en 2 séances (145). Le critère de jugement retenu était le taux de réalisation du counseling post-test : il était significativement plus élevé dans le groupe TDR (93 % en cas de résultat négatif et 89 % en cas de résultat positif) que dans le groupe test conventionnel (40 % et 11 % respectivement).

Dans l'étude de type avant-après en 3 phases de Kelen *et al.*, au sein du service d'urgences d'un hôpital universitaire américain recevant une population socialement défavorisée, les taux de réception des résultats du TDR variaient selon la période d'étude et en fonction du lieu de réalisation du TDR : au cours de la 2^e phase, lorsque le TDR était réalisé au sein du laboratoire central de l'hôpital, 55 % des patients avaient quitté le service d'urgences avant réception des résultats alors qu'au cours de la 3^e phase caractérisée par la réalisation du TDR au sein même du service d'urgences, seuls 20 % des patients n'avaient pas reçu leurs résultats avant la sortie du service (147).

► Délais de réception des résultats

Les délais de réception des résultats du test de dépistage ont également été évalués par 3 études contrôlées non randomisées et par l'étude MIRIAD. Ils étaient toujours plus faibles lorsque était utilisé un TDR plutôt qu'un test conventionnel.

Les études évaluant l'intérêt des TDR au moment de l'accouchement chez des femmes enceintes dont le statut sérologique n'était pas connu ont particulièrement mis en évidence cette réduction des délais de notification des résultats du test. Ainsi dans le cadre de l'étude MIRIAD, le délai médian de réception des résultats était estimé à 66 minutes en cas d'utilisation de l'OraQuick vs 28 heures pour un test ELISA conventionnel (131). Ces résultats obtenus sur une population de 4 849 femmes enceintes incluses entre novembre 2001 et novembre 2003 ont été confirmés ultérieurement parmi 7 753 femmes sur une période allant jusqu'en février 2005 (152). Jamieson *et al.* ont en particulier mis en évidence la réduction des délais d'obtention des résultats du TDR lorsque celui-ci était réalisé au sein même de l'unité d'obstétrique dans le cadre d'un « point de services » plutôt qu'au sein du laboratoire central de l'hôpital : 30 minutes vs 68 minutes. Des résultats similaires ont été retrouvés par Aaron *et al.* lorsqu'étaient comparées les durées moyennes entre le prélèvement et la notification des résultats au cours de 2 phases successives : utilisation d'un dispositif de test de dépistage dit « ELISA court » reposant sur un système de garde puis recours à un TDR (146). Dans le 1^{er} cas, le délai moyen de réalisation était de 262 minutes, dans le 2^d cas de 143 minutes.

Deux études contrôlées non randomisées se sont également intéressées aux délais de réception des résultats de tests de dépistage réalisés dans des services d'urgences ou au cours d'une hospitalisation. Dans l'étude de Kelen *et al.*, le temps moyen entre le prélèvement et la notification des résultats était significativement plus faible lorsque le TDR était réalisé au sein du service d'urgences plutôt qu'au sein du laboratoire central de l'hôpital (48 ± 37 minutes vs 107 ± 52 minutes) (147). Lubelchek *et al.* ont, quant à eux, comparé les délais moyens entre l'hospitalisation et la documentation du diagnostic d'infection par le VIH dans deux populations de patients admis au sein d'un hôpital universitaire de Chicago entre janvier 2003 et mai 2004 et nouvellement diagnostiqués comme porteurs du VIH : 48 sujets

pour lesquels un TDR avait été réalisé aux urgences et 55 sujets chez lesquels le diagnostic d'infection par le VIH avait été établi au cours de l'hospitalisation par un test ELISA (144). Le délai moyen entre l'admission au sein de l'hôpital et la documentation du diagnostic d'infection par le VIH était significativement plus faible dans le 1^{er} groupe (0,8 jours – IC 95 % [0-2,0 jours]) que dans le 2^e groupe (6,4 jours – IC 95 % [4,7-8,0 jours]).

► Effets sur la prise en charge

Les effets de l'utilisation des TDR sur la prise en charge ont été évalués de différentes façons selon les études.

Une étude rétrospective a comparé le taux et le délai d'accès à une prise en charge médicale pour les patients dont la séropositivité était confirmée selon que le test de dépistage était un TDR ou un test conventionnel (144). Elle incluait tous les patients pour lesquels un diagnostic d'infection par le VIH avait été posé au cours d'une hospitalisation au sein d'un établissement de santé à Chicago (Cook County) entre janvier 2003 et mai 2004, à l'exclusion des patients hospitalisés en services d'obstétrique et de chirurgie. Une différence significative était retrouvée entre les deux groupes de sujets (sujets pour lesquels le diagnostic avait été effectué au moyen d'un TDR réalisé aux urgences – n=48 et sujets pour lesquels le diagnostic avait été réalisé au cours de l'hospitalisation au moyen d'un test ELISA conventionnel – n = 55) pour les paramètres suivants :

- la durée moyenne de séjour 6,4 j (IC 95 % [5,2-7,7]) vs 13,2 j (IC 95 % [10,1-16,4]) ;
- le délai moyen entre la sortie et la première consultation de suivi ambulatoire 21,5 j vs 49,5 j ($p = 0,05$).

Bien que les résultats de cette étude rétrospective contrôlée non randomisée soient exposés à différents biais (sélection, information et confusion) et qu'ils ne s'appliquent qu'à une population à haut risque, ils suggèrent que le recours aux TDR aux urgences est associé à certains bénéfices cliniques dans la prise en charge des sujets séropositifs hospitalisés.

Deux études rétrospectives de type avant-après ont évalué les taux d'utilisation du traitement post-exposition dans le cas d'accidents d'exposition au sang en fonction de l'utilisation des TDR.

Puro *et al.* ont évalué l'effet de l'introduction d'un TDR pour la détermination du statut sérologique du patient source en cas d'accidents d'exposition au sang dans 2 hôpitaux publics italiens (150). Une réduction significative du nombre de professionnels de santé auxquels un traitement post-exposition non nécessaire a été administré a été constatée dans les 2 hôpitaux entre les 2 périodes d'étude. De même, dans l'étude conduite par Landrum *et al.* au sein d'un hôpital américain entre janvier et décembre 2003, comparant le taux d'utilisation du traitement post-exposition entre deux groupes de professionnels de santé ayant subi un accident d'exposition au sang (détermination du statut sérologique du patient source par un test ELISA entre janvier et juillet 2003 et par un TDR entre juillet et décembre 2003), si le nombre moyen de doses de zidovudine + lamivudine dispensées n'était pas significativement différent (12,7 dans le groupe ELISA vs 5,0 dans le groupe TDR), les professionnels de santé appartenant au groupe TDR avaient ingéré un nombre significativement plus faible de doses (1,2 dose vs 3,8 dans le groupe ELISA) (151).

► Effets sur les comportements

Enfin, deux études ont cherché à apprécier si le recours à un format différent de counseling plus court en association à un TDR pouvait avoir une influence sur les comportements à risque chez les sujets dépistés comme négatifs. Le critère de jugement utilisé était le taux d'incidence des IST dans les 12 mois suivant le dépistage.

La première étude, conduite par Metcalf *et al.*, était un essai contrôlé randomisé portant sur 3 342 sujets recrutés au sein de 3 dispensaires antivénériens dans 3 villes américaines, séronégatifs à l'inclusion et randomisés en deux groupes initialement comparables : un groupe auquel étaient proposés un TDR et 2 sessions de counseling au cours d'une seule visite (n = 1 648) et un groupe chez lequel était réalisé un test ELISA conventionnel avec 2 sessions de counseling au cours de 2 visites (n = 1 649) (140). Le taux d'incidence des IST

n'était pas significativement différent entre les deux groupes (RR = 1,11 – IC 95 % [0,96-1,29]).

Dans l'étude de type avant-après de Kassler *et al.* (149), aucune différence d'incidence des IST n'était retrouvée entre le groupe test conventionnel et le groupe TDR à 6 mois (OR = 0,85 – IC 95 % [0,6-1,3]) et à 1 an (OR = 0,97 – IC 95 % [0,7-1,4]).

Tableau 23. Résultats des études originales évaluant les bénéfices cliniques des TDR publiées depuis 1995.

Auteur, année, référence, pays	Acceptation/recours au dépistage	Réception des résultats du test	Accès aux soins	Comportements de prévention
Kassler, 1997, USA (149)	Taux de recours au dépistage Centre de dépistage anonyme + 7 % entre P1 et P2 DAV + 29 % entre P1 et P2	Taux de réception des résultats Centre de dépistage anonyme P1 95 % vs. P2 99 % pour tests - P1 86 % vs. P2 100 % pour tests + DAV P1 30 % vs. P2 93 % pour tests - P1 79 % vs. P2 97 % pour tests +	-	Incidence des IST (ref = P1) À 6 mois OR = 0,85 [0,6-1,3] À 1 an OR = 0,97 [0,7-1,4]
Kelen, 1999, USA (147)	-	Taux de réception des résultats TDR en labo central 45 % vs TDR aux urgences 80 % Délai moyen de notification des résultats TDR en labo central 107 ± 52 min vs TDR aux urgences 48 ± 37 min Taux de retour pour confirmation en cas de test de dépistage + EIA 62 % vs TDR 79 %	-	-

Tableau 23 (suite). Résultats des études originales évaluant les bénéfices cliniques des TDR publiées depuis 1995.

Auteur, année, référence, pays	Acceptation/recours au dépistage	Réception des résultats du test	Accès aux soins	Comportements de prévention
Forsyth, 2004, USA (142)	-	Délai moyen de notification des résultats Hôpital A TDR 8 h vs ELISA 35,3 h Hôpital A TDR 8 h vs Hôpital B TDR 16,3 h	-	-
Puro, 2004, Italie (150)	Proportion de patients sources non testés Hôpital A P1 30,3 % vs P2 7,0 % Hôpital B P1 43,4 % vs P2 22,9 %	-	Réduction significative du nombre de professionnels de santé auxquels un TPE non nécessaire a été administré dans les 2 hôpitaux et entre P1 et P2 (données non présentées dans l'étude)	-
Bulterys, 2004, USA (131)	Taux d'acceptation du TDR 85 %	Délai médian de notification des résultats TDR 66 min vs ELISA 28 h	-	-
Lubelchek, 2005, USA (144)	-	Taux de sujets ne connaissant pas leur statut VIH à la sortie de l'hôpital Groupe TDR 0 % vs groupe ELISA 16 % Délai moyen de documentation du statut VIH Groupe TDR 0,8 jour vs Groupe ELISA 6,4 jours	Durée moyenne de séjour Groupe TDR 6,4 jours vs Groupe ELISA 13,2 jours	-
Liang, 2005, USA (145)	-	Taux de réception des conseils post-test GT 93 % pour sujets VIH- et	-	-

Tableau 23 (suite). Résultats des études originales évaluant les bénéfices cliniques des TDR publiées depuis 1995.

Auteur, année, référence, pays	Acceptation/recours au dépistage	Réception des résultats du test	Accès aux soins	Comportements de prévention
Landrum, 2005, USA (151)	-	89 % pour sujets VIH+ vs GC 40 % et 11 % Délai moyen entre déclaration AES et résultats du test Groupe ELISA 254 min vs groupe TDR 117 min	Nombre moyen de doses de TPE dispensées Groupe ELISA 12,7 vs groupe TDR 5,0 (NS) Nombre moyen de doses de TPE ingérées Groupe ELISA 3,8 vs groupe TDR 1,2 (p <)	-
Metcalf, 2005, USA (140)	-	-	-	Incidence IST à 12 mois GT 19,1 % vs GC 17,1 % RR = 1,11 [0,96-1,29]
Spielberg, 2005, USA (141)	Taux d'acceptation (ref = GC) Échange seringues GT1 OR = 1,7 GT2 OR = 2,3 GT3 OR = 1,3 Bains-douches GT1 OR = 1,3 GT2 OR = 1,5 GT3 OR = 0,8 (NS)	Taux de réception des résultats (ref = GC) Échange seringues GT1 OR = 2,4 GT2 OR = 2,6 GT3 OR = 1,8 Bains-douches GT1 OR = 1,9 GT2 OR = 1,4 GT3 OR = 0,9 (NS)	-	-
Aaron, 2006, USA (146)	-	Délai moyen de notification des résultats TDR 143 min vs EIA « court » 262 min	-	-

Tableau 23 (suite). Résultats des études originales évaluant les bénéfices cliniques des TDR publiées depuis 1995.

Auteur, année, référence, pays	Acceptation/recours au dépistage	Réception des résultats du test	Accès aux soins	Comportements de prévention
San Antonio-Gaddy, 2006, USA (148)	Activité de dépistage (période de 6 mois) 4 520 tests réalisés en 2002 vs 6 187 en 2003 (dont 93,3 % TDR)	Taux de réception des résultats 84,2 % en 2002 vs 98,7 % en 2003 pour l'ensemble des tests 84,4 % en 2002 vs 99,0 % en 2003 pour tests - 72,3 % en 2002 vs 75,4 % en 2003 pour tests + (mais 81,0 % pour TDR)	-	-
Lyss, 2007, USA (143)	Taux d'acceptation du TDR Groupe routine 59 % vs groupe médecin 95 %	-	-	-
Jamieson, 2007, USA (152)	Taux d'acceptation du TDR 85,5 %	Délai médian de notification des résultats TDR en salle de naissance 60 min vs TDR en labo 68 min	-	-

3.2.3 Synthèse

Au total, les résultats d'efficacité clinique de l'utilisation des TDR doivent être examinés et interprétés avec une certaine prudence. En effet, ils sont issus la plupart du temps d'études de niveau de preuve relativement faible et sujettes à un certain nombre de biais : seuls deux essais contrôlés randomisés ont été recensés. De plus, les études sélectionnées étaient caractérisées par une grande hétérogénéité en termes d'environnement, de populations d'étude, de structures de dépistage : elles ont inclus, la plupart du temps, des populations considérées comme à haut risque. L'efficacité clinique des TDR a été évaluée au moyen de différents critères de jugement dont tous n'étaient pas définis de façon identique selon les études. En particulier, des efforts d'intensité différente étaient déployés pour encourager les sujets à retourner chercher les résultats du test de dépistage : ceci pouvait influencer sur les taux de réception des résultats. L'utilisation du test SUDS (qui n'est plus commercialisé aux États-Unis depuis 2003) dans un certain nombre d'études a pu entraîner une sous-estimation du bénéfice clinique des TDR dès lors que celui-ci nécessite un prélèvement veineux et comporte plusieurs étapes de mise en œuvre. Enfin, certains critères d'efficacité étaient peu ou mal documentés : peu de résultats étaient disponibles sur les taux de recours au dépistage dans des populations non dépistées auparavant, les taux de réception des résultats des tests de confirmation en cas de résultat positif du TDR ainsi que sur l'accès à la prise en charge médicale pour les sujets dont la séropositivité étaient confirmée. De même, l'efficacité du format adapté de counseling associé à l'utilisation des TDR mériterait des investigations complémentaires.

Sous ces réserves, il semble que le recours aux TDR augmente le taux de recours au dépistage ainsi que le taux de réception des résultats notamment dans des populations considérées à haut risque et dans des structures alternatives de dépistage. Leur utilisation était également associée à certains bénéfices dans deux circonstances particulières : chez les femmes enceintes dont le statut sérologique n'est pas connu au moment de l'accouchement et chez les professionnels de santé en cas d'accident d'exposition au sang afin de déterminer le statut sérologique du patient source.

3.3 Sécurité

Aucune étude n'a été retrouvée qui évaluait les risques associés à l'utilisation d'un TDR.

3.4 Aspects économiques

Dans certaines situations définies et clairement délimitées, les TDR pourraient aider à prévenir la transmission du VIH en donnant notamment des informations aux personnes qui doivent prendre une décision relativement à un traitement post-exposition lorsqu'elles ont été exposées à un risque de contracter le VIH ou à des femmes sur le point d'accoucher et dont on ne connaît pas l'état sérologique au VIH. L'objectif de ce paragraphe était de déterminer l'impact économique que pourrait avoir l'utilisation des TDR comparativement aux tests conventionnels dans une stratégie de dépistage du VIH.

Pour améliorer la comparabilité des études analysées, les coûts et les ratios coût / efficacité ont été recalculés en euros 2007 en appliquant l'indice des prix à la consommation et la parité du pouvoir d'achat. Les facteurs de conversion sont présentés en annexe 4.

3.4.1 Accidents d'exposition au sang

Le TDR pourrait fournir des informations précoces dans la prise de décision concernant le traitement post-exposition (TPE). Lorsqu'une personne a été exposée au risque de

transmission du VIH, en se piquant accidentellement sur une aiguille usagée dans un hôpital par exemple, ou en étant agressée sexuellement, elle doit prendre des décisions sur l'initiation d'un TPE et, une fois commencée, sur sa poursuite. La réalisation d'un TDR pourrait ainsi permettre d'éviter l'initiation de TPE inutiles et des coûts liés.

Quatre études (150,151,153,154) (tableau 23) ont analysé l'impact économique des TDR en cas d'exposition accidentelle au sang. Elles comparaient l'utilisation du TDR à celle du test ELISA.

Tableau 23. Analyse des études présentant l'impact économique de l'utilisation des TDR dans les AES.

Auteur, année, pays	Type d'étude	Période d'étude	Type de TDR	Nombre d'AES rapportés	Population/contexte
Kallenborn, 2001, États-Unis (153)	Étude rétrospective	13 mois	NR	28, dont 9 ne représentaient aucun risque de transmission du VIH ⁶⁹	Professionnels de santé / service d'urgences / exposition au sang à partir de matériel potentiellement contaminé
Landrum, 2005, États-Unis (151)	Étude avant-après	Du 1 ^{er} janvier au 31 décembre 2003 - groupe ELISA : AES du 1 ^{er} janvier au 10 juillet 2003 - groupe OraQuick : AES du 11 juillet au 31 décembre 2003	OraQuick Rapid HIV 1	208 AES : 111 dans le groupe OraQuick et 97 dans le groupe ELISA	Professionnels de santé / exposition au sang à partir de matériel potentiellement contaminé
Machado, 2001, Brésil (154)	Étude rétrospective	De juillet 1998 à avril 1999	SUDS HIV 1 et 2	592 cas d'AES ; 109 analysés par TDR	Professionnels de santé / exposition au sang à partir de matériel potentiellement contaminé
Puro, 2004, Italie (150)	Étude rétrospective	De 1995 à août 2002 - Hôpital A : comparaison de l'ELISA sur la période 1997-98 au TDR sur la période 1999-2001 ; - Hôpital B : comparaison de l'ELISA sur la période 1995-99 au TDR sur la période septembre 2001 - août 2002	Capillus HIV 1 et 2	1 995 cas d'AES (1 195 dans l'hôpital A et 800 dans l'hôpital B) ; 868 analysés par TDR	Professionnels de santé / patients sources

⁶⁹ Le risque de transmission du VIH était déterminé selon les algorithmes définis par les CDC.

L'étude de Kallenborn *et al.* (153) comparait les coûts de l'évaluation et de la prise en charge de professionnels de santé ayant eu un accident d'exposition au sang (AES) selon l'utilisation d'un TDR du VIH ou d'un test ELISA. L'analyse de coût a été réalisée sur 17 professionnels de santé exposés au sang par du matériel potentiellement infecté ; elle concernait les coûts fixes (facteurs non significatifs dans la mise en place des TDR) et les coûts variables. Les TDR réalisés sur les 17 patients étaient négatifs ; aucun TPE n'a été nécessaire. Si le test conventionnel ELISA avait été utilisé, les résultats auraient été transmis aux professionnels de santé à la visite suivante et le TPE aurait été mis en place même s'il n'avait pas été suivi jusqu'à son terme. Le coût d'opportunité de la prise du traitement prophylactique (estimés en nombre de journées de travail perdues, dans cette étude) ainsi que la durée pendant laquelle les professionnels de santé pouvaient être stressés et angoissés auraient également dû être pris en compte. Au final, le coût total de la stratégie utilisant le test ELISA aurait été près de 13 fois supérieur (496 *versus* 6 358 euros, 2007) à celui de la stratégie utilisant le TDR.

L'utilisation d'un TDR, dans cette étude, permettait de diminuer le coût total associé à l'évaluation et à la prise en charge de professionnels de santé ayant eu un AES. La portée des résultats de cette analyse était cependant limitée en raison de la très faible incidence du VIH dans la population étudiée et du type de protocole de TPE prescrit.

L'étude de Machado *et al.* (154) portait sur l'analyse de tests effectués sur des professionnels de santé exposés à un AES et sur les patients source. Elle avait pour objectif de comparer l'utilisation des TDR et du test ELISA dans le cadre d'AES afin de rationaliser la mise en œuvre d'un TPE. Tous les échantillons de sang, après avoir été testés au moyen d'un TDR, étaient ensuite testés par ELISA (HIV 1 et 2, 3^e génération). Sur les 109 cas d'AES testés à l'aide du TDR, le résultat était positif dans 3 cas, confirmés par le test ELISA ; douteux dans 1 cas, révélé négatif par le test ELISA. Le TPE n'a été initié dans aucun des cas de TDR révélé négatif (106/109). Lorsque le TDR n'était pas disponible, les individus exposés à un risque de contamination devaient recevoir au moins 3 jours de TPE, temps nécessaire à l'obtention du résultat du test ELISA. Selon le résultat de ce test (négatif ou positif), le traitement prophylactique était interrompu ou étendu à 30 jours. L'utilisation du TDR permettait, dans cette étude, à l'établissement hospitalier de réduire les coûts d'évaluation et de prise en charge des AES de près de 6 fois (624 *versus* 3 703 euros, 2007) comparativement à l'utilisation du test ELISA. De plus, les individus exposés n'étaient soumis ni à l'anxiété ni aux effets secondaires indésirables des agents antirétroviraux.

Puro *et al.* (150) ont analysé l'impact de l'introduction de TDR sur les AES dans 2 hôpitaux publics italiens (hôpital A et hôpital B). Dans les 2 hôpitaux, les données suivantes ont été recueillies : nombre d'AES rapportés, patients source testés, professionnels de santé acceptant le TPE, nombre de TPE interrompus une fois le résultat du patient source révélé négatif. L'intervalle entre le moment de l'exposition et celui de l'obtention du résultat du test du patient source a également été calculé.

Dans l'hôpital A, le test Capillus a été introduit pour une utilisation en routine en 1999. Les échantillons positifs au VIH-1 par Capillus étaient testés également par ELISA ; si le résultat était positif, il était confirmé par Western blot. Les échantillons négatifs étaient rapportés négatifs au VIH 1 et VIH 2.

Dans l'hôpital B, une étude pilote a été initiée en septembre 2001, ajoutant Capillus à la stratégie conventionnelle de test ELISA. Son objectif était d'évaluer la faisabilité d'un programme mis en place dans le but de réduire la période d'attente du résultat d'un test après AES (qui était environ de 36 h à ce moment-là). Les AES rapportés jusqu'en août 2002 ont été comparés à ceux de la période 1995-1999, lorsque les tests étaient uniquement pratiqués avec ELISA. Aucune donnée n'était disponible entre janvier 2000 et septembre 2001.

Dans les 2 hôpitaux, l'introduction du TDR a permis de diminuer significativement le nombre de professionnels de santé auxquels était administrée un TPE inutile. Elle a également entraîné une diminution du nombre de patients sources non testés ($p < 0,001$).

Comparativement à l'utilisation du test ELISA, l'utilisation des TDR permettait, dans cette étude, de réduire le nombre d'individus sources dont l'état sérologique était inconnu et d'augmenter le nombre d'AES rapporté (150).

L'analyse de coûts menée par Landrum *et al.* (151) a porté sur 2 groupes (ELISA et OraQuick) à partir des coûts de laboratoire (directs et indirects) et de PPE. L'un des auteurs a également, de manière rétrospective, réalisé une enquête téléphonique portant sur les réactions de stress rapportées par les professionnels de santé suite à un AES dans chacun des 2 groupes. Une analyse statistique a été effectuée dans chaque groupe.

Certains cas d'AES ont été exclus d'emblée de l'analyse pour les raisons suivantes : l'origine des patients était inconnue ou non disponible, les patients avaient eu un test récemment, la prise en charge de l'AES ne correspondait pas au protocole défini par l'étude.

Après application des critères d'exclusion, le nombre d'AES était de 71 et 79, respectivement dans le groupe ELISA et OraQuick. Aucune différence significative n'a été relevée en termes de lieu d'exposition, âge, sexe, catégorie professionnelle ou type d'incident entre les 2 groupes. Un TPE a été recommandé pour un nombre similaire d'accidents dans les 2 groupes : 5 fois dans le groupe ELISA et 6 fois dans le groupe OraQuick (6,9 % *versus* 7,6 % respectivement ; $p = 1,000$).

Le coût moyen d'un patient était fonction de la gravité de l'accident d'exposition⁷⁰. Pour un accident d'exposition « moins grave », il n'existait pas de différence significative entre le coût de l'évaluation d'un professionnel de santé et de sa prise en charge pour le groupe OraQuick ou ELISA ; aucun TPE n'était recommandé et la prise en charge était minimale. Dans ce cas, une dépense de 4 €2007 par exposition était évitée par l'utilisation du TDR.

Pour un AES « plus grave », le coût de l'évaluation et de la prise en charge d'un professionnel de santé était de 45 % plus élevé dans le groupe ELISA que dans le groupe OraQuick. Une analyse dans laquelle les TPE inutiles seraient évités par l'utilisation du TDR OraQuick impliquerait des coûts évités de l'ordre de 118 €2007 par AES.

Dans le groupe ELISA, la totalité des professionnels de santé contactés ($n = 18$) ont répondu à l'enquête téléphonique menée *versus* 19/22 professionnels de santé dans le groupe OraQuick. Les résultats de cette enquête ne montraient pas de réduction des réactions de stress ou d'anxiété suite à l'utilisation du test OraQuick mais 11 professionnels de santé du groupe ELISA avaient eu « des pensées répétitives concernant leur accident » *versus* 5 dans le groupe OraQuick ($p = 0,49$).

Les résultats des 4 études analysées (150,151,153,154) étaient convergents : en raison de la réduction de traitements prophylactiques non justifiés et du moindre coût de la prise en charge post-exposition, les TDR paraissent la stratégie la plus adaptée à la prise en charge des patients ayant eu un AES. De plus, les individus exposés n'étaient pas soumis aux effets secondaires indésirables des agents antirétroviraux.

3.4.2 Population de femmes enceintes

Le test du VIH chez les femmes enceintes rend possible l'initiation, pour celles qui ont un résultat positif, de mesures de prévention qui peuvent considérablement réduire le risque de transmission de l'infection au nouveau-né. Pour les femmes qui n'ont pas reçu de soins prénatals ou dont l'état sérologique est inconnu au moment de la phase de travail, le TDR pourrait représenter une option informative importante. S'il est positif, ce test permettrait à ces femmes de recevoir un traitement en vue de prévenir la transmission mère-enfant (TME).

La recherche documentaire a permis l'identification d'une seule étude américaine (155) portant sur la comparaison du ratio coût-efficacité du TDR OraQuick (sans précision concernant la génération du TDR utilisé) *versus* le test conventionnel ELISA dans une

⁷⁰ La gravité de l'AES était définie en fonction d'un protocole issu des recommandations des CDC (2001).

population de mexicaines d'Amérique à faible risque de contamination en phase de travail et ne connaissant pas leur état sérologique.

L'analyse coût-efficacité a été menée d'un point de vue sociétal. Deux stratégies de dépistage ont été évaluées et comparées en termes de nombre de transmissions mère-enfant (TME) évitées (exprimé en euros 2007 par enfant séronégatif) :

1. test ELISA puis confirmation par Western blot en cas de résultat positif ;
2. test OraQuick puis confirmation par Western blot en cas de résultat positif.

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence la stratégie qui permettrait d'éviter le plus grand nombre de cas de VIH sur la base de la réduction de la TME et pour un montant dépensé moindre.

Les coûts analysés étaient des coûts réels obtenus à partir de données publiées dans la littérature ou de la comptabilité hospitalière. La sensibilité et la valeur prédictive positive ont été utilisées pour définir l'efficacité des stratégies de dépistage évaluées.

Un arbre de décision a été généré (en utilisant le logiciel *Tree-Age*) afin de comparer les différentes stratégies. Des hypothèses de base ont été formulées sur les incidences de VIH dans cette population sélectionnée, l'incidence de TME avec et sans traitement, les sensibilité, spécificité et VPP de chacun des tests utilisés⁷¹. Il était de plus supposé dans ce modèle que les femmes n'avaient aucun problème médical particulier ; elles avaient toutes la même prise en charge obstétricale et les mêmes coûts étaient donc appliqués à chacune des stratégies. Les coûts à long terme de la prise en charge du VIH et les coûts indirects n'étaient pas pris en compte dans l'analyse.

Une analyse de sensibilité a été réalisée sur les paramètres du modèle et particulièrement sur la sensibilité, la spécificité et la VPP, sur le coût de chacun des tests utilisés, ainsi que sur le coût des traitements.

Selon les hypothèses du modèle, l'utilisation du test OraQuick était la stratégie préférée avec une dépense moindre que pour un test ELISA pour chaque enfant séronégatif. L'analyse a montré que la stratégie qui utilisait le TDR comme test de dépistage principal dans une population de femmes en phase de travail ne connaissant pas leur état sérologique était la plus coût efficace avec un coût de 210 353 €2007 par cas de VIH évité. Sous l'hypothèse d'une espérance de vie de 70 ans, cette somme correspondrait à 3006 €2007 par année de vie gagnée. Cette étude a également mis en évidence que dans une population de mexicaines d'Amérique à faible prévalence du VIH, la plupart des coûts impliqués par la stratégie ELISA étaient liés au traitement inutile de femmes et d'enfants faux positifs.

Les analyses de sensibilité menées confirmaient la robustesse des résultats.

En raison d'une spécificité et d'une sensibilité élevées et d'un coût modeste, l'utilisation du test OraQuick était la stratégie de dépistage préférée dans une population de femmes en phase de travail, comparativement à l'utilisation du test ELISA. Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence :

- le taux d'incidence de VIH dans cette population de femmes enceintes mexicaines d'Amérique était particulièrement faible (0,05 %) ;
- la sensibilité du test ELISA paraissait sous-estimée (98 %) ;
- les sources bibliographiques utilisées pour la détermination de la sensibilité et de la spécificité, d'une part, et celle de la VPP et du taux de faux positifs, d'autre part, étaient différentes.

⁷¹ Hypothèses formulées :

- incidence du VIH de 0,05 % chez les femmes enceintes d'une population de mexicaines d'Amérique à faible risque de contamination,
- incidence de TME sans traitement de 25%,
- incidence de TME avec traitement pendant la phase de travail de 10%,
- sensibilité de 98% et VPP de 10% pour le test ELISA (dans cette population particulière),
- sensibilité de 98%, spécificité de 100% et VPP de 83 à 100% pour le test Oraquick,
- sensibilité de 97% et spécificité de 99% pour le Western-Blot.

3.4.3 Place des TDR dans la stratégie de dépistage de l'infection par le VIH

Une étude américaine (156) avait pour objectif d'estimer et de comparer les coûts associés à 3 stratégies de dépistage du VIH et de counseling : utilisation d'un test conventionnel, utilisation d'un TDR en 1 ou 2 étapes. Selon les auteurs, les TDR du VIH avaient un rôle majeur à jouer dans l'amélioration du nombre d'individus recevant le résultat des tests réalisés, la connaissance la plus précoce possible de l'état sérologique et la diffusion de conseils de prévention les mieux adaptés.

L'algorithme suivi pour la stratégie conventionnelle était la suivante :

- test ELISA ;
- en cas de réactivité répétée du test ELISA (test reproduit plusieurs fois sur le même échantillon de sang), un test de confirmation Western blot était réalisé.

Les individus testés par cet algorithme devaient retourner entre quelques jours et 2 semaines après le test initial en consultation pour obtenir leur résultat.

Les algorithmes suivis pour la stratégie d'utilisation des TDR étaient les suivants :

- dans le protocole *en une seule étape*, un TDR était réalisé puis, une combinaison de 2 ou 3 TDR était utilisée pour confirmer un résultat initial réactif et les patients obtenaient les résultats de l'ensemble des tests le même jour ;
- dans le protocole *en 2 étapes* (habituellement suivi aux États-Unis), les échantillons de sang réactifs au TDR proposé étaient envoyés pour un test de confirmation par Western blot.

Un modèle a été développé pour calculer les coûts des différentes stratégies présentées. Les coûts de counseling et de dépistage étaient estimés selon la perspective de l'hôpital et celle de la société : du point de vue de l'hôpital, les coûts incluaient le matériel et les équipes médicales et/ou paramédicales nécessaires à la mise en place de la stratégie, les honoraires ; du point de vue sociétal, les coûts inclus étaient identiques à ceux de la perspective de l'hôpital auxquels s'ajoutaient les coûts supportés par les patients (coûts de transport et coût d'opportunité lié à la perte de temps).

Cette étude ne prenait en compte que les coûts incrémentaux nécessaires à la mise en œuvre de ces tests dans des programmes de counseling préexistants.

Les ressources consommées par chacune des 3 stratégies, les coûts unitaires de ces ressources et les sources d'information étaient présentées. Ces données étaient classées en 3 catégories : [1] honoraires et salaires des équipes médicales et/ou paramédicales⁷², coût d'opportunité pour les patients, [2] dépenses de transport pour les patients, [3] coûts du matériel et de l'équipement.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour chacune des variables du modèle. Des analyses de seuil ont également été effectuées afin de déterminer le taux de retour pour la stratégie de test conventionnel auquel le coût par personne serait égal au coût par personne du [1] protocole TDR en une étape, [2] protocole TDR en 2 étapes. Le taux de prévalence pour lequel le protocole de dépistage conventionnel serait moins coûteux que le protocole TDR en 2 étapes a été calculé.

Les résultats obtenus étaient fonction du stade VIH dans lequel se trouvait le patient. Les coûts pour les individus séropositifs étaient très différents entre les 3 protocoles. Les coûts par personne testée et par personne ayant reçu son résultat étaient les plus élevés pour le protocole TDR en 2 étapes et les plus faibles pour le protocole TDR en une seule étape.

⁷² Quatre composantes entraient dans ces honoraires et salaires :

- temps passé par le personnel hospitalier ou la personne réalisant le counseling dans chacune des stratégies ;
- temps passé par l'équipe administrative à la préparation du dossier du patient ;
- temps passé par le technicien de laboratoire à réaliser le test (ELISA, rapide ou Western-blot) ;
- temps passé par les patients dans chacune des 3 stratégies.

Pour les individus séronégatifs, le protocole test conventionnel était le plus coûteux et le protocole TDR en une seule étape, le moins coûteux avec une exception : du point de vue de l'hôpital, le coût par personne testée était le plus élevé pour le protocole TDR en 2 étapes et le moins élevé pour le protocole test conventionnel.

Le protocole TDR en une seule étape représentait la stratégie la moins coûteuse des 3 stratégies proposées ; la comparaison entre le protocole test conventionnel et protocole TDR en 2 étapes a montré que le test conventionnel était la moins coûteuse des stratégies par patient séropositif ayant reçu son résultat mais était plus coûteux que le protocole TDR en 2 étapes par patient séronégatif.

Cette étude était limitée par la disponibilité des variables à inclure dans le modèle et par les hypothèses formulées. Elle ne prenait pas en compte l'impact psychologique de l'annonce préliminaire d'un résultat faux positif sur les patients.

3.4.4 Discussion

Les études analysées dans le cadre d'accidents d'exposition au sang mettaient en évidence les bénéfices induits par l'utilisation des TDR comparativement à celle des tests conventionnels ELISA : moindre coût de l'évaluation et de la prise en charge post-exposition des professionnels de santé et des patients sources, réduction de traitements prophylactiques non justifiés, diminution du stress généré par l'attente de résultats et des effets secondaires des antirétroviraux.

Elliot *et al.* (174), auteurs d'un rapport canadien sur le dépistage rapide aux points de services, mettaient quant à eux en doute le bénéfice potentiel engendré par la l'utilisation d'un TDR dans le cadre d'un AES. Selon eux, la décision de commencer ou non un TPE dépend de l'évaluation du risque pour la personne qui a été exposée. Cette évaluation repose sur plusieurs facteurs (type et temps d'exposition). Le résultat du TDR ne serait donc qu'un facteur permettant l'évaluation du risque et ne pourrait en aucun cas conduire à une certitude quant à la conduite à tenir après AES. La décision concernant l'initiation d'un TPE reposerait donc, quoi qu'il en soit, sur des probabilités, même si elle se trouvait facilitée par l'information fournie.

3.5 Conditions de mise en œuvre

3.5.1 Reproductibilité et assurance qualité

Seule une étude a eu pour objectif principal d'évaluer la capacité de 99 personnes recrutées sur la base du volontariat, ayant peu ou pas d'expérience de laboratoire, à utiliser deux TDR dont l'OraQuick (157). Deux groupes étaient constitués : un groupe de 48 personnes ayant bénéficié d'une démonstration courte (inférieure à 2 minutes) et un groupe de 51 personnes n'ayant pas d'autre élément d'information qu'une procédure écrite courte. Chaque participant devait tester 6 échantillons (3 avec l'OraQuick et 3 avec le second TDR) : 2 fortement réactifs, 2 faiblement réactifs et 2 non réactifs. Cent duplicatas de chacun des 3 sérums étaient distribués de façon randomisée à 300 professionnels qui devaient réaliser le test le même jour que les participants.

Seuls les résultats concernant l'OraQuick sont présentés. Dans le groupe ayant bénéficié d'une démonstration, 95,1 % des résultats obtenus étaient corrects, 2,1 % de résultats faux positifs et faux négatifs étaient observés et dans 0,7 % des cas, les résultats étaient invalides. Dans le groupe n'ayant pas bénéficié d'une démonstration, 90,2 % des résultats étaient corrects, 2,6 % correspondaient à des faux positifs, 2,0 % à des faux négatifs, 2,6 % étaient invalides et aucun résultat n'avait été obtenu dans 2,6 % des cas.

Au total, même si cette étude n'était pas exempte de limites sur le plan méthodologique (possibilité de biais de sélection, non-réalisation de la phase initiale de prélèvement par les participants), les résultats obtenus incitent à souligner, comme le font les auteurs,

l'importance d'un processus d'assurance qualité et de la formation des personnes réalisant les TDR.

Par ailleurs, la variabilité des résultats des TDR selon le lecteur a été évaluée par 2 des 7 études originales publiées depuis 1999 ayant mesuré la performance de ces tests (122,126). Dans les deux cas, 3 opérateurs effectuaient une lecture indépendante des résultats des TDR évalués. La variabilité inter-lecteurs était appréciée par le pourcentage d'échantillons pour lesquels l'interprétation des résultats initiaux du test différait entre les 3 lecteurs. Elle était estimée entre 0 et 23,7 % selon le TDR : elle atteignait 0,8 % pour le test DoubleCheck HIV-1+2 et 4,5 % pour l'Immunocomb II HIV-1+2 BiSpot (126).

3.5.2 Acceptabilité et préférences individuelles

Le développement technologique de nouveaux types de tests de dépistage de l'infection par le VIH et leur place dans la stratégie de dépistage proposée en France doivent tenir compte de l'acceptabilité et des préférences individuelles. Dans une perspective sociétale, l'agrégation de ces préférences permet d'obtenir un éclairage populationnel. L'objectif de ce paragraphe est de donner des éléments d'information sur l'acceptabilité comparée entre TDR et tests de dépistage conventionnels, l'acceptabilité des TDR selon leur lieu de pratique et les préférences des individus selon le délai de rendu des résultats ou dans des sous-groupes de population particuliers (adolescents, femmes enceintes, population à risque élevé de contamination, population carcérale, population de sans domicile fixe).

Les critères de sélection de ces études reposaient sur :

- une analyse comparative (types de tests, lieux de pratique du test, délai de rendu des résultats, sous-groupes de population) ;
- une méthodologie détaillée des études (dont la méthode de révélation des préférences).

Dix études américaines (137,158-166) et 2 études anglaises (167,168) ont ainsi été analysées.

► Acceptabilité

L'acceptabilité des tests (« *acceptability* ») est un critère psychosociologique, révélateur de la capacité individuelle à porter son choix sur un type de test plutôt qu'un autre dans un contexte précis. La compréhension de la manière dont les individus perçoivent les tests peut influencer sur leur taux d'acceptation. De même, le taux de participation des individus à un test peut permettre de déterminer son niveau d'acceptabilité.

Acceptabilité comparée entre tests de dépistage rapide et tests conventionnels

Deux articles américains analysés (137,162) ont exposé les tendances en termes d'acceptabilité d'un TDR comparativement à un test conventionnel (type ELISA puis confirmation par *Western blot* si résultat positif). L'objectif de cette comparaison était d'estimer le pourcentage d'individus informés de leur état sérologique selon le type de test pratiqué et de connaître le contexte dans lequel il était le plus pertinent de proposer un TDR comparativement à un test conventionnel.

La revue de littérature menée entre mars 1990 et mai 2005 par Hutchinson *et al.* (137) a porté non seulement sur les TDR mais également sur les tests salivaires et urinaires et les tests pratiqués à domicile. Les critères d'inclusion des études analysées dans le cadre de cette revue étaient :

- l'explicitation des alternatives aux tests conventionnels proposées ;
- l'explicitation des taux de retour des individus pour obtention du résultat de leur test ;
- la présence d'un groupe de comparaison.

Une méta-analyse des études sélectionnées par la revue de littérature a porté sur l'impact des méthodes de dépistage utilisées sur la transmission des résultats du test. Une

préférence pour l'obtention des résultats du test à partir d'une méthode alternative aux méthodes conventionnelles de test de dépistage de l'infection au VIH a été mise en évidence.

Une analyse par sous-groupe a porté spécifiquement sur les TDR, tests les plus évalués dans la littérature. Elle montrait que l'utilisation des TDR augmentait les résultats transmis, qu'ils soient positifs ou négatifs et quel que soit le lieu de pratique du test. Les individus étaient 1,5 à 2,2 fois plus enclins à pratiquer un TDR (RR 1,61 ; IC 95 %, [1,36-1,90]) ; le taux de résultats faux négatifs transmis était faible (< 1 %). Un effet taille était particulièrement marqué dans les services d'urgences (RR 2,19 ; IC 95 %, [1,30-2,54]). La préférence allait ensuite aux tests pratiqués à domicile. L'acceptabilité des tests salivaires était meilleure que celle des tests sanguins utilisés par les méthodes conventionnelles mais le retour des individus sur le lieu de pratique du test était nécessaire pour l'obtention des résultats.

Les TDR représentaient dans cette étude un facteur important dans l'amélioration de la connaissance de l'état sérologique des individus et représentaient une stratégie intéressante dans des populations où les résultats n'étaient pas transmis faute de retour des individus. L'absence de visites médicales itératives impliquée par l'utilisation de ces tests en était la motivation de pratique principale.

Partant de l'hypothèse selon laquelle le contexte de réalisation n'était pas le seul facteur influant sur la préférence des individus, l'étude de Wurcel *et al.* (162) avait pour objectif de déterminer si les individus seraient, dans l'absolu, plus enclins à accepter un TDR comparativement à un test conventionnel. Une étude randomisée entre les 2 types de tests a été menée entre septembre 2003 et juin 2004 à l'hôpital public de Boston : les patients recrutés étaient ceux se présentant pour une première admission ou en ambulatoire (à l'exclusion des individus intoxiqués, psychotiques, dépressifs, irresponsables ou ayant été testés durant le mois précédent). Les auteurs ont supposé que les individus accepteraient moins facilement le TDR par peur d'obtenir un résultat immédiat de séropositivité. Cette même peur empêcherait en effet les individus d'aller chercher leur résultat et expliquerait les échecs de transmission des résultats. Les tests conventionnels, dans cette optique, offriraient la double possibilité de se préparer au résultat ou de ne pas aller le chercher. Les résultats de l'analyse menée n'ont pas confirmé cette hypothèse initiale puisque 59,4 % des individus ont accepté de pratiquer le TDR *versus* 41,2 % pour le test conventionnel.

Aucune différence significative d'acceptabilité entre les 2 types de tests n'a pu être mise en évidence en fonction de l'âge, du sexe ou de l'origine des individus recrutés ; seuls les Hispaniques préféraient significativement ($p = 0,04$) le TDR (60% *versus* 18%). Globalement, les taux d'acceptabilité étaient inférieurs à ceux attendus (60 % et 41 %, respectivement pour les TDR et les tests conventionnels) en raison des 40 % d'individus ayant refusé de se soumettre à un test, ayant eu un test au préalable. Une différence significative ($p < 0,001$) existait dans le pourcentage de personnes informées de leur état sérologique en fonction du type de test pratiqué : 95 % pour le TDR *versus* 43 % pour le test conventionnel.

Acceptabilité des tests de dépistage rapide en fonction du lieu de pratique

Deux études américaines (158,163) se sont intéressées aux sites de proposition du test de dépistage du VIH comme facteur d'acceptabilité. Kendrick *et al.* ont ainsi analysé l'acceptabilité et la faisabilité de TDR sur 3 sites différents : dispensaire antivénérien, milieu carcéral féminin et service d'urgences adultes ; Dietz *et al.* ont évalué l'attitude de patients dans le cadre de consultations gratuites de chirurgie dentaire en zone urbaine.

Dans l'étude de Kendrick *et al.* (163), les individus âgés de plus de 18 ans étaient éligibles s'ils parlaient anglais ou espagnol, n'étaient pas déclarés positifs au VIH, n'avaient pas été testés durant les 3 derniers mois et étaient psychologiquement prêts à recevoir les résultats du test le même jour. L'inéligibilité des participants résidait principalement dans la déclaration de tests récents.

Le TDR a été accepté par 29 à 69 % des participants : le dispensaire antivénérien présentait le taux de participation le plus élevé (69 %). Malgré un taux de participation bas (29 %), la pratique du TDR au service des urgences adultes a permis de diagnostiquer le plus grand nombre de nouveaux cas.

En milieu carcéral féminin, moins de la moitié des individus éligibles ont accepté de bénéficier du TDR et les femmes testées positives n'ont pas eu d'accès aux soins suite à la connaissance de leur état sérologique (22 % des femmes testées positives). Les auteurs mettent en évidence le faible intérêt du milieu carcéral comme point d'entrée dans la filière de soins ; les raisons devraient sans doute en être précisées.

La différence de pourcentage de pratique de TDR aux urgences entre l'étude de Kendrick *et al.* et celle de Hutchinson *et al.* (137) pourrait s'expliquer par l'inclusion de participants plus âgés dans l'étude de Kendrick (individus de plus de 60 ans) et par des différences de pratiques professionnelles au sein des équipes (les équipes dans l'étude de Kendrick *et al.* étaient dédiées à l'analyse menée ; dans l'étude de Hutchinson *et al.*, il s'agissait de l'équipe médicale « locale »).

L'étude de Dietz *et al.* (158) analysait l'attitude de patients envers le TDR oral dans le cadre de consultations gratuites de chirurgie dentaire en zone urbaine. En juin 2007, un questionnaire a été distribué aux patients d'un centre dentaire du Kansas avant leur consultation. L'objectif de cette enquête était de connaître le rôle que pouvaient jouer les dentistes dans le dépistage de l'infection par le VIH aux États-Unis. Le questionnaire a été proposé à 175 patients adultes (ce qui représentait environ 15 % du nombre total annuel de patients se rendant à une consultation dentaire sur ce site). Cette enquête était fondée sur le volontariat des patients et proposée par une équipe non médicale ; les patients acceptant de participer remplissaient le questionnaire et le retournaient sous enveloppe scellée lorsqu'ils le souhaitaient. Aucune information autre que l'âge, le sexe, l'ethnie, la race et les orientations sexuelles n'était demandée, ne permettant pas l'identification du patient.

Un total de 150 patients (taux de réponse de 86 %) a complété le questionnaire. La majorité des répondants étaient des femmes africaines d'Amérique et des femmes blanches, représentant respectivement 29,5 et 19,5 % du total. Dans une question à choix forcé (oui/non), significativement plus de patients (73 %) rapportaient être enclins à avoir un TDR gratuit durant leur consultation dentaire que le rejeter ($p < 0,001$). Plus de femmes (78 %) que d'hommes (67 %) rapportaient vouloir avoir un TDR gratuit dans ce contexte.

La préférence des participants pour la personne susceptible de leur transmettre le résultat du TDR a également été évaluée. La majorité (62 %) des patients rapportaient ne pas avoir de préférences entre les options proposées : leur dentiste, leur médecin personnel, l'assistant du dentiste, une personne spécialisée dans le counseling ou une personne tierce ($p < 0,01$). Cependant, lorsque l'item « sans préférence » était exclu, les patients répondaient préférer obtenir le résultat de leur test par leur dentiste (37 %), suivi de leur médecin personnel (24 %), d'un courrier (13 %) et d'une personne spécialisée dans le counseling (11 %).

Il a été demandé aux 38 patients (27 %) déclarant ne pas vouloir de TDR gratuit dans le cadre de leur consultation dentaire de justifier leur position. Six patients (17 %) ont répondu trop souffrir de leurs dents pour être testés ; 2 patients (6 %) ont indiqué craindre de ne pas être pris en charge de la même manière s'ils acceptaient le dépistage ; 2 patients (6 %) estimaient que le TDR n'était pas assez précis ; 1 patient (3 %) indiquait craindre que les autres ne découvrent le résultat de son test et un autre pensait que le test risquait d'allonger la durée du rendez-vous.

Bien que peu transposable au contexte français dans lequel ce type de consultations gratuites de chirurgie dentaire n'existe pas, cette étude a mis en évidence l'attitude positive des patients à se faire dépister par TDR oral à l'occasion d'une visite de soins dentaires. Une étude fondée sur un échantillon de patients plus important et menée sur plusieurs sites serait nécessaire pour confirmer les résultats de cette analyse pilote.

Acceptabilité par sous-groupe de population

Femmes enceintes

Le taux de participation des femmes enceintes au dépistage anténatal conventionnel du VIH, le taux d'acceptabilité de la pratique de TDR par les femmes enceintes et leur perception par les sages-femmes ont été évalués dans l'étude de Stokes *et al.* (167). Un intérêt particulier a été porté au taux d'acceptabilité des femmes enceintes ayant refusé le test conventionnel.

Cette étude rétrospective était fondée sur l'analyse de dossiers de 717 patientes et avait pour objectif de déterminer le niveau de pratique du test de dépistage conventionnel. Ces dossiers provenaient de maternités et de services postnatals sur 2 semaines de mai et juin 2006. Le taux de dossiers complets et exploitables était de 83,3 %.

Un questionnaire anonyme, volontaire et auto-administré, a été distribué à toutes les femmes admises à la maternité durant la période d'étude afin de compléter l'analyse des dossiers et de donner une vision prospective sur l'utilisation des TDR dans cette population. 486 questionnaires ont ainsi été complétés. Un second questionnaire anonyme a été distribué aux sages-femmes expérimentées ; 72 d'entre elles ont répondu.

L'âge moyen des parturientes ayant répondu au questionnaire était de 28 ans (écart-type=6,5, de 14 à 45 ans) et il n'existait pas de différence significative entre les âges des femmes ayant accepté ou refusé le test conventionnel. Le test a été proposé à 89,4 % des femmes au moment de leur douzième semaine de grossesse en moyenne. Il n'existait pas de corrélation entre l'âge de la parturiente ou le moment de la grossesse auquel le test était proposé et le taux d'acceptabilité du test conventionnel ($p = 0,41$, $p = 0,28$, respectivement). La raison principale de refus du test était le fait que les femmes n'avaient pas conscience de leur risque de contamination (46 %). Certaines évoquaient le fait qu'elles « avaient d'autres soucis à ce moment-là » (22 %), « avaient été testées récemment » (19 %), « avaient de multiples raisons » (11 %) ou « se savaient déjà positives » (2 %).

Parmi les répondantes à ce questionnaire, 85,2 % ont déclaré qu'elles accepteraient d'effectuer un TDR. Parmi celles ayant accepté le test de dépistage conventionnel, 92,9 % considéraient le TDR comme acceptable. Parmi les femmes ayant refusé le test de dépistage conventionnel, 35,6 % considéraient le TDR comme acceptable.

Parmi les sages-femmes répondantes, la durée moyenne d'exercice professionnel était de 10 ans. Pour 44,3 % d'entre elles, leur formation ne les avait pas bien préparées à la compréhension des enjeux de la contamination par le VIH durant la grossesse et l'accouchement mais 70,8 % estimaient être conscientes des mesures disponibles pour éviter la transmission mère-enfant. Toutes s'accordaient sur l'importance du dépistage anténatal. En absence de dépistage antérieur, 80 % des sages-femmes reconnaissaient la place importante du TDR pour les parturientes.

Cette étude a mis en évidence un taux d'acceptabilité important du TDR (plus de 85 %) parmi une population de femmes enceintes dans une région anglaise à faible prévalence du

virus. Il permettrait d'améliorer le pourcentage de participation au dépistage, même parmi des femmes ayant refusé le test de dépistage conventionnel.

Population à risque élevé de contamination

La faisabilité et l'acceptabilité de la proposition d'un TDR à des HSH dans des lieux destinés aux homosexuels (saunas, clubs, bars) ont fait l'objet de l'étude de Prost *et al.* (168). Vingt-quatre individus ont participé à l'étude ; des « focus groupes » ont été mis en place et conduits par des professionnels de santé spécialisés dans la pratique des TDR et 5 homosexuels séropositifs.

Les questionnaires ont été proposés entre novembre 2005 et mars 2006 ; ils duraient entre 40 et 90 minutes et étaient enregistrés et transcrits mot pour mot. Un questionnaire semi-structuré a été utilisé pour mettre en évidence les avantages et inconvénients de la réalisation de TDR « hors les murs ». Le TDR était défini comme un test anticorps anti-VIH pratiqué à partir d'un échantillon de sang et donnant un résultat en 20 minutes. Les questions posées concernaient : l'acceptabilité du TDR dans des lieux destinés aux gays, les différences perçues entre la réalisation d'un test dans ou hors les murs, les endroits les plus appropriés pour la réalisation du test, la meilleure façon de mettre en place et de proposer ce service.

Selon les individus interrogés (qui comprenaient des propriétaires d'établissements), 4 limites étaient exposées quant au développement de services offrant des TDR hors les murs aux gays :

- un souci de confidentialité et de respect de la vie privée. La stigmatisation persistant, favoriser l'accès à des TDR dans des lieux fréquentés par les gays pourrait signifier que les individus les fréquentant ont des comportements sexuels plus à risque que d'autres ;
- une idée selon laquelle les tests de dépistage du VIH étaient « trop sérieux » pour être réalisés dans des lieux destinés aux gays. Les hommes considéraient les clubs et les bars comme des endroits de détente et de plaisir et trouvaient incompatible d'y introduire des questions relevant de la santé. Par ailleurs, la possibilité d'être sous emprise de drogues ou d'alcool dans ces endroits ne permettrait pas de donner un consentement éclairé et de gérer convenablement l'annonce d'un résultat positif ;
- une question relative au counseling post-test et à une prise en charge médicale classique. Pour certains, la possibilité d'un counseling post-test adapté était remise en cause par le type d'endroit même dans lequel il était proposé. La gestion des comportements après annonce des résultats paraissait délicate, quelle qu'elle soit : en cas de séronégativité annoncée, les individus pourraient engager des relations non protégées ; en cas de séropositivité annoncée, les réactions suicidaires ou destructrices pourraient s'avérer difficiles à gérer ;
- un impact des tests de dépistage sur le taux de fréquentation de ces lieux par les gays.

Cette étude a analysé la possibilité de mettre en place les tests de dépistage « hors les murs » afin de favoriser la détection d'HSH au Royaume-Uni, population dans laquelle le taux d'individus non diagnostiqués restait élevé en 2007. Si le développement de ce type de dépistage dans des lieux de rencontres d'HSH paraissait envisageable, il semblait cependant nécessaire de tenir compte de freins psychologiques qui y étaient liés.

Population carcérale

L'utilisation de TDR en milieu carcéral est encore limitée. L'étude de Kendrick *et al.*, citée ci-avant (163), mettait en évidence la faisabilité des TDR en prison mais un taux d'acceptabilité faible. L'étude de Beckwith *et al.* (159) menée postérieurement a tenté d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité des TDR, de la transmission des résultats des tests et du counseling post-test en milieu carcéral.

Durant 48 heures, des individus de sexe masculin ont été recrutés de manière aléatoire à leur admission en prison. Après information, ils pouvaient accepter ou non de participer à l'étude. Un TDR par prélèvement de sang total au bout du doigt était proposé aux participants. Ces individus étaient à risque élevé de contamination étant donné leurs

relations sexuelles multipartenaires, le faible taux d'utilisation des préservatifs et des antécédents d'utilisation de drogue pour ¼ d'entre eux. Un sur 10 était un usager de drogues et la majorité d'entre eux admettait échanger les seringues. En dépit de ces comportements à risque, seulement 25 % des détenus se considéraient à risque élevé de contamination entraînant des faibles taux de dépistage dans cette population. Parmi les détenus recrutés, 95 % ont accepté le test proposé et complété le questionnaire. Cinq ont refusé le test en raison d'un dépistage récent, de la connaissance de leur séropositivité, de la gêne vis-à-vis de la personne effectuant le test ou de l'environnement dans lequel il était réalisé, du sentiment de ne pas être à risque élevé de contamination ou de la crainte des aiguilles.

Dans cette étude, le TDR semblait avoir sa place en milieu carcéral et être faisable et acceptable (à 95 %) par les détenus. Parmi les détenus dépistés, 100 % ont reçu le résultat de leur test et un counseling post-test.

La meilleure acceptabilité mise en évidence dans cette étude comparativement à celle de Kendrick *et al.* (163) (95 % *versus* 46 %) pouvait être liée au contexte de proposition du TDR : un lieu semi-privé à l'écart des autres détenus pour Beckwith *et al.*, une salle commune en présence des autres détenus pour Kendrick *et al.*. Le développement des TDR en prison repose donc également sur des critères contextuels dont il faut tenir compte afin d'en maximiser l'acceptabilité.

Population de sans domicile fixe

La description d'un programme communautaire de TDR du VIH dans une population d'adultes sans domicile fixe ou marginalisés recrutés dans les abris/refuges, les lieux de distribution de repas gratuits et les chambres d'hôtels a fait l'objet de l'étude de Bucher *et al.* (160). L'étude a été menée sur 8 mois (d'août 2003 à mars 2004) et a concerné 1 614 adultes invités à participer à ce programme. Les individus étaient exclus de l'étude s'ils avaient moins de 18 ans, ne parlaient pas anglais ou étaient très intoxiqués ou psychotiques. Parmi les individus invités à participer, 1 213 (75,2 %) ont eu un TDR. Les individus étaient principalement des hommes (75,8 %) et Africains d'Amérique (45,4 %). Ils étaient à 46 % usagers de drogues, avaient eu à 38,1 % des rapports sexuels avec d'autres hommes et 33 % avaient déjà participé à un commerce de sexe ou de drogues. Le consentement éclairé a été obtenu pour chacun des participants et un counseling pré et post-test a été délivré. Le test s'effectuait par prélèvement sanguin au bout du doigt.

Dans cette étude, le nombre d'individus à risque élevé de contamination testés était utilisé comme un indicateur de faisabilité de ces tests, tandis que le taux de participation déterminait l'acceptabilité.

Soixante-quinze pour cent des individus invités à participer ont accepté le test. Parmi les potentiels participants, 92 % (IC 95 % [88,7-94,7 %]) acceptaient le test s'il était réalisé sur le site de recrutement des individus *versus* 70,9 % (IC 95 % [68,3-73,4 %]) s'il était pratiqué dans un lieu voisin ($p < 0,0001$). Le taux d'acceptabilité variait également en fonction du site de recrutement : 87,2 % parmi les personnes en abri ou en refuge, 72,9 % dans les lieux de distribution de repas gratuits et 70,5 % dans les chambres d'hôtels ($p < 0,0001$).

Le grand nombre d'individus à risque élevé de contamination testés sur une période de 8 mois, les résultats transmis à 100 % aux individus et le taux de participation important ont montré l'acceptabilité et la faisabilité du TDR dans cette population d'adultes sans domicile fixe ou marginalisés. Cette étude a mis en évidence la difficulté de ces individus à changer de sites pour être testés, le déplacement représentant une barrière au dépistage.

► **Préférences individuelles**

Préférences individuelles et raisons de ces préférences

L'analyse des préférences des individus pour des types de tests spécifiques et l'évaluation du poids individuel attribué à ces tests, comprenant le coût, le respect de la confidentialité, la

disponibilité d'une personne pour le counseling ont fait l'objet de l'étude de Skolnik *et al.* (166). Une enquête a été menée dans 4 centres de tests américains (2 centres fixes et 2 centres mobiles) entre novembre 1999 et février 2000. Les tests étaient anonymes et gratuits. Dans les centres fixes, les participants ont eu pour la plupart un test sanguin ; une fois par semaine, des échantillons de salive étaient prélevés à la place. Dans les centres mobiles, tous les tests étaient effectués à partir d'échantillons de salive. Un counseling pré et post-test (une semaine après) était proposé. Des questionnaires auto-administrés de 10 à 15 minutes ont servi de support à cette enquête. Au total, 354 individus (292 issus de centres fixes et 62 de centres mobiles) ont participé à l'enquête. Aucune précision n'a été donnée par les auteurs sur le mode de sélection et de recrutement des individus sur chacun des sites.

Les $\frac{3}{4}$ des participants étaient des hommes entre 18 et 59 ans. Parmi les répondants, 88 % avaient été testés antérieurement. Les individus testés pour la première fois étaient plutôt jeunes et hétérosexuels.

Dans l'expression de leurs préférences quant au lieu de pratique du test de dépistage, 63 % des répondants ont choisi un centre de dépistage public, 24 % un auto-test, tandis que 12 % choisissaient de pratiquer le test en cabinet médical et 1 %, d'effectuer le prélèvement à domicile. Le premier choix était significativement associé au genre, à l'ethnie, aux orientations sexuelles, au revenu, à l'éducation.

- Parmi les répondants ayant choisi un centre de dépistage public, 87 % ont argumenté ce choix par le respect de la confidentialité, de l'anonymat ou l'absence de coût.
- Parmi les répondants ayant choisi un cabinet médical, 52 % mentionnaient la précision, la fiabilité, la confiance ou la sécurité et 45 %, le professionnalisme et la familiarité ;
- Parmi les répondants ayant choisi un auto-test, 92 % mettaient en avant le résultat instantané ou la rapidité et 45 %, l'anonymat, le respect de la vie privée et la confidentialité.

Dans le questionnaire initial, chaque type de test était associé à un coût spécifique. S'affranchissant des coûts, les répondants continuaient de porter leur premier choix sur le centre de dépistage public (44 %) mais l'auto-test devenait plus populaire (38 %).

Les 3 attributs les plus importants accordés aux tests étaient : l'exactitude/rapidité, la confidentialité des résultats, la transmission des résultats ; le moins important était le mode de prélèvement.

Cette étude présentait certaines limites :

- les répondants de cette étude avaient déjà pris la décision d'être testés ; évaluer les préférences parmi des individus présentant des barrières au dépistage aurait sans doute été plus représentatif ;
- l'attribut exactitude/rapidité comportait deux concepts ; il était difficile de faire la part des choses dans l'importance accordée à chacun de ces concepts par les répondants.

Plus spécifiquement, Peralta *et al.* (165) ont exploré les préférences individuelles des adolescents âgés de 12 à 24 ans quant aux différentes méthodes de dépistage pratiquées et l'impact du délai d'obtention des résultats sur leur choix. Six types de tests leur ont été présentés (3 tests salivaires, 1 test urinaire et 2 tests de prélèvements sanguins au bout du doigt). L'étude, fondée sur la réponse confidentielle à des questionnaires en présence d'un éducateur, a montré que l'utilisation de méthodes non invasives et rapides était appréciée des adolescents. Le délai d'obtention des résultats du test de dépistage était un facteur déterminant : plus il s'avérait court, plus leur préférence était marquée. Les tests salivaires étaient particulièrement sollicités ; les tests urinaires l'étaient le moins (gêne de présenter un échantillon urinaire, etc.).

Préférences individuelles en fonction du délai de rendu des résultats

Une enquête de satisfaction *a posteriori* (dans le cadre du counseling post-test rapide) a été menée entre juin 1999 et août 2001 dans un centre homosexuel et un dispensaire anti-

vénérien américains (161). L'objectif était de connaître l'acceptabilité des TDR et les préférences individuelles concernant l'obtention des résultats le jour du test.

Les participants étaient à 81 % des hommes, 55 % de race blanche, 26 % d'Hispaniques, 11 % d'Africains d'Amérique, 5 % d'Asiatiques et 5 % d'autres races/ethnies. Un test antérieur a été déclaré par 87 % des individus interrogés. Les caractéristiques démographiques et comportementales variaient entre les 2 sites. Les participants du dispensaire antivénérien étaient plutôt des femmes, des hétérosexuels, des Africains d'Amérique ou des Hispaniques ; ceux du centre homosexuel étaient plutôt de race blanche, des HSH ou des femmes ayant des relations sexuelles avec des femmes. Comparativement aux participants du centre homosexuel, ceux du dispensaire antivénérien étaient plus souvent testés pour la première fois (9,5 % *versus* 28,5 %) et considéraient leur risque de contamination comme faible (70,1 % *versus* 78,2 %). Parmi les 1457 individus testés (256 en dispensaire anti-vénérien et 1 201 en centre homosexuel), la plupart étaient satisfaits du TDR pratiqué :

- 97 % le recommanderaient à des amis ;
- 88 % préféraient recevoir les résultats le jour même ;
- 84 % n'avaient pas l'impression que les résultats avaient été rendus trop rapidement ;
- 75 % ne considéraient pas le TDR comme générateur de stress.

Une analyse multivariée ajustée sur l'âge, les orientations sexuelles, l'origine ethnique, le risque perçu de VIH, les tests VIH antérieurs et le résultat de ces tests a permis d'identifier des différences de satisfaction entre les 2 sites d'investigation : les participants du dispensaire antivénérien considéraient plus souvent que le TDR était générateur de stress ($p < 0,001$), pensaient qu'ils recevaient le résultat de ce test trop rapidement ($p < 0,01$) et auraient préféré attendre une semaine pour obtenir ce résultat ($p < 0,001$). La proportion de personnes qui préféraient obtenir le résultat le jour même ($p = 0,37$) ou qui auraient recommandé le TDR à un ami ($p = 0,06$) n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

Malgré des biais de sélection et l'évolution technique et culturelle des TDR depuis cette enquête, le délai de rendu des résultats du test de dépistage apparaissait comme un facteur important dans la décision de se faire ou non dépister. La satisfaction des individus et leurs préférences variaient cependant en fonction du site du test, de la race/ethnie, des tests pratiqués antérieurement. Ces constats suggèrent que les TDR ne sont pas les plus adaptés à l'ensemble des sous-groupes d'une population.

► Niveau de connaissances des tests

Les niveaux de connaissances et d'utilisation des différents types de tests de dépistage du VIH (test salivaire, test à domicile et TDR) ont été analysés dans l'étude de Greensides *et al.* (164). Les données utilisées ont été en partie recueillies dans l'étude anonyme et transversale menée dans 7 États des États-Unis entre septembre 2000 et février 2001 (*The HIV Testing Survey*). Trois populations considérées à risque élevé de contamination ont été recrutées : HSH ($n = 1 017$), usagers de drogues ($n = 891$) et hétérosexuels à risque élevé de contamination ($n = 928$).

Les résultats de cette étude étaient fondés sur l'analyse de questionnaires administrés.

Le groupe d'HSH était constitué à 60,9 % d'individus de race blanche ; celui des individus hétérosexuels à risque élevé de contamination, à 50,2 % d'Afro-Américains. La majorité des répondants rapportait avoir déjà été testés avant cette enquête : 90,9 % des HSH, 93,8 % des usagers de drogues et 76,1 % des hétérosexuels. De plus grandes proportions de femmes que d'hommes ont rapporté avoir été testées parmi les usagers de drogues (96,2 % de femmes *versus* 92,5 % d'hommes, $p < 0,05$) et les hétérosexuels à risque élevé de contamination (83,1 % *versus* 69,6 %, $p < 0,05$).

La connaissance des méthodes de tests alternatives aux tests conventionnels, particulièrement de TDR, était limitée (13,2 % de l'ensemble des populations concernées). La méthode alternative la plus connue était le prélèvement à domicile : 62 % des HSH non testés et 74 % des HSH déjà testés déclaraient connaître ce test. Il en était de même pour les hétérosexuels à risque élevé de contamination (49,7 % des répondants). Le test salivaire était connu de 49 % des HSH et de 48,1 % des usagers de drogues.

De manière générale, une plus grande proportion d'individus déjà testés avait connaissance des différents types de tests disponibles. Ce constat était particulièrement marqué pour le test salivaire (52 % des HSH déjà testés *versus* 23 % des non testés ; 50 % des usagers de drogues déjà testés *versus* 24 % des non testés ; 31 % des hétérosexuels à risque déjà testés *versus* 18 % des non testés ; toutes comparaisons confondues, $p < 0,05$).

Parmi les répondants ayant déjà entendu parler d'une méthode de dépistage alternative aux tests conventionnels, le test le plus fréquemment utilisé était le test salivaire, suivi du TDR puis du test à domicile.

Les arguments cités le plus fréquemment en faveur de l'utilisation d'une méthode de dépistage du VIH alternative aux tests conventionnels (et notamment un test à domicile) étaient « *la commodité* » et « *le respect de la confidentialité* ». Pour les HSH, le 3^e argument était « *l'obtention d'un résultat plus rapide que par une méthode traditionnelle* » tandis que pour les 2 autres groupes de population, il s'agissait de la « *recommandation d'utilisation de ce test par une tierce personne* ». Une faible proportion rapportait utiliser le test car il était « *plus simple* », qu'elle « *ne souhaitait pas que quelqu'un le sache* », qu'elle « *voulait l'essayer* » ou que le test « *était gratuit* ».

Les principales raisons rapportées pour l'utilisation du TDR étaient « *l'obtention rapide des résultats* » et la « *commodité* » du test.

Parmi les répondants ayant connaissance des méthodes de dépistage alternatives aux tests conventionnels mais ne les utilisant pas, la plupart exprimaient une préférence pour le test conventionnel. Des arguments complémentaires s'ajoutaient : « *les résultats pourraient être moins précis par des méthodes alternatives* », le fait que les répondants désiraient « *avoir un counseling en face à face* », « *les kits de prélèvement à domicile étaient trop coûteux* », « *la méthode alternative n'était pas proposée* », etc.

Une méconnaissance de la performance des tests entraînait une sous-utilisation des méthodes alternatives aux tests conventionnels. Une meilleure éducation et une information sur ces méthodes permettraient sans doute d'accroître le dépistage parmi les populations à risque élevé de contamination. Par ailleurs, selon les auteurs, le personnel chargé de dépister les individus devrait proposer plus systématiquement les méthodes alternatives.

► **Discussion : que nous enseignent les études sur l'acceptabilité et/ou les préférences des individus en matière de tests de dépistage de l'infection par le VIH ?**

La décision d'introduction de nouvelles méthodes de dépistage de l'infection par le VIH ne peut s'affranchir de l'analyse de l'acceptabilité et des préférences individuelles dès lors que l'acceptabilité des tests alternatifs aux tests conventionnels conditionne la place de ces nouveaux tests dans la stratégie de dépistage.

Dans les études analysées, les TDR représentaient un facteur important dans l'amélioration de la connaissance de l'état sérologique des individus et une stratégie intéressante dans des populations où les résultats n'étaient pas transmis faute de retour des individus. Ils permettaient d'améliorer le pourcentage de participation au dépistage, même parmi des individus ayant refusé le test de dépistage conventionnel. Plus particulièrement, dans les services d'urgences médicales, la pratique de TDR permettait de diagnostiquer le plus grand nombre de nouveaux cas. Comparativement, le milieu carcéral ne semblait pas représenter un point d'entrée favorable dans la filière de soins.

Le développement « hors les murs » de ce type de dépistage était envisagé dans une étude ; sa faisabilité était rapportée mais l'attention était également attirée sur la nécessité de tenir compte de freins psychologiques inhérents et liés à l'endroit dans lequel ces TDR étaient proposés.

Une préférence des individus pour le dépistage du VIH au moyen de TDR comparativement aux procédures conventionnelles était rapportée dans les études : le délai de rendu des résultats du test apparaissait comme un facteur important dans la décision de se faire ou non dépister.

Ces résultats doivent être nuancés par les difficultés rencontrées dans l'analyse des études d'acceptabilité. L'une de ces difficultés réside dans la définition même de ce terme : dans certaines études, et contrairement aux définitions habituellement retenues, le terme « *acceptability* » reflète le taux d'acceptation du test par les individus ou le terme « *acceptance* », la capacité des individus à choisir entre un test ou un autre ; dans d'autres, le taux de participation à un test en détermine son acceptabilité. Les études analysées ont donc arbitrairement été choisies si elles donnaient des éléments d'information sur la propension des individus à choisir quel test ils acceptaient d'avoir et selon quelles motivations.

L'interprétation et la généralisation des résultats des études portant sur les préférences individuelles ont également posé des difficultés : la littérature disponible sur ce thème a en effet révélé une variabilité des préférences selon le contexte de l'étude, l'âge des individus, leurs origines géographiques, leurs orientations sexuelles, leur niveau de connaissance des tests et leur perception du risque de contamination. La variabilité de ces préférences illustre la difficulté, dans une optique collective, d'arbitrer entre les différents types de tests à proposer.

Par ailleurs, des limites et faiblesses méthodologiques ont pu être soulignées :

- Parmi les 12 études analysées, 7 étaient déclaratives, 4 reposaient sur l'hypothèse selon laquelle le taux de participation des individus déterminait le taux d'acceptabilité du test et 1 ne mentionnait aucune précision quant à la méthode de détermination de l'acceptabilité.
- La revue de littérature menée aboutissait à l'analyse de 10 études américaines sur 12. La transposition des résultats était difficile en raison des différences de culture, d'organisation du système de santé, d'abord de la pathologie entre ce pays et la France. Notamment, il n'est pas possible en France en octobre 2008 de rendre un résultat positif sans test de confirmation (afin de limiter les risques de rendre un résultat faux positif) ; aux États-Unis, le cas de figure était le même qu'en France jusqu'en 1998 puis, la recommandation des services de santé publics américains a évolué et encouragé le rendu des résultats préliminaires positifs pour aider à accroître le nombre de personnes connaissant leur état sérologique.
- Aucun des tests sur lesquels a reposé l'analyse n'était disponible ou utilisé en France.
- La réflexion a été menée en dehors des réglementations françaises ne permettant pas l'utilisation d'autre prélèvement que le sérum ou le plasma dans le cadre de test de dépistage du VIH.
- Aucune étude analysée ne portait sur l'impact psychologique de résultat des tests faux positif particulièrement important dans le cadre des TDR si le résultat est délivré directement à l'issue du test.

Nous ne disposons pas de données françaises sur cette thématique en octobre 2008 ; des études devraient être menées pour évaluer l'acceptabilité et la faisabilité en France des tests alternatifs aux tests conventionnels et notamment des TDR, par sous-groupes de population.

3.5.3 Aspects éthiques et légaux

La confrontation de l'utilisation des TDR aux principes éthiques généraux (bienfaisance, non-malfaisance, justice, autonomie de la personne) soulève certaines interrogations qui ont été

résumées par Elliott et Jürgens dans le cadre d'un travail réalisé pour le Réseau juridique canadien VIH-SIDA en 2000 (174) et actualisé en 2007 (175). Elles concernent les points suivants :

- les préjudices potentiels de la communication de résultats positifs du test de dépistage (que ceux-ci soient des résultats faux positifs notamment dans un contexte de faible prévalence ou des vrais positifs en attente des résultats de confirmation) ;
- les implications dans le domaine du counseling pré et post-test, ce dernier constituant une exigence éthique à laquelle des défis supplémentaires particuliers risquent d'être posés par le dépistage rapide ;
- la possibilité de violation de la confidentialité ;
- les questions de contrôle de qualité ;
- les risques de dérapages en matière d'obtention du consentement éclairé au dépistage, en particulier dans certaines circonstances (chez les femmes enceintes en phase de travail par exemple).

Elliott et Jürgens ont proposé certaines recommandations tenant compte de ces préoccupations :

- dans tous les points de service où le dépistage rapide du VIH sera offert, il doit être accompagné d'un accès accéléré à un résultat de test de confirmation et les personnes qui recevront un résultat de dépistage positif devront avoir un accès facile à des services de soutien ;
- toutes les formes de test du VIH doivent être accompagnées de counseling pré et post-test ; l'utilisation de trousse de dépistage rapide ne devrait être permise qu'aux professionnels de la santé qui ont suivi un programme de formation abordant notamment la manière d'offrir un counseling dans le contexte du dépistage rapide ;
- la disponibilité de trousse de test rapide n'élimine pas la nécessité d'un consentement spécifique et éclairé.

► **Compétences en matière de prélèvements**

Prélèvement sanguin

Selon l'article L. 1221-3 du Code de la santé publique (CSP), « *le prélèvement ne peut être fait qu'avec le consentement du donneur par un médecin ou sous sa direction et sa responsabilité* ».

Le test de dépistage du VIH doit faire l'objet d'une prescription médicale.

Les sages-femmes peuvent également prescrire les examens strictement nécessaires à l'exercice de leur profession (article L. 4151-1 du CSP) ; le test de dépistage du VIH étant recommandé chez la femme enceinte, la prescription de ce test devient une prérogative de la sage-femme.

Les prélèvements n'ont pas de définition propre au niveau du CSP (176). Le périmètre de compétence en matière de prélèvements varie selon la catégorie professionnelle du préleveur :

- les directeurs et directeurs adjoints de laboratoire d'analyses médicales médecins peuvent réaliser tous les prélèvements dans le respect du code de déontologie des médecins (art. R. 4127-70 du CSP en encadré) ;
- les directeurs et directeurs adjoints de laboratoire d'analyses médicales, non médecins, peuvent, sur prescription médicale, exclusivement en vue d'analyses qui leur sont confiées, exécuter un prélèvement de sang veineux ou capillaire au lobule de l'oreille, à la pulpe du doigt, au pli du coude, au dos de la main et en région malléolaire (art. R. 6211-31 du CSP en encadré) ;
- les techniciens de laboratoire d'analyses médicales peuvent effectuer des prélèvements de sang veineux ou capillaire au lobule de l'oreille, à la pulpe du doigt, au pli du coude, au dos de la main et en région malléolaire (art. R. 6211-32 du CSP en encadré) ;

- les infirmiers peuvent effectuer des prélèvements de sang par ponction veineuse ou capillaire ou par cathéter veineux (art. R. 4311-7 du CSP en encadré).

Le prélèvement sanguin ne peut donc pas être délégué.

Le certificat de capacité pour effectuer des prélèvements sanguins (dont les DDASS organisent les épreuves) ne s'adresse qu'aux techniciens de LABM. En effet, l'arrêté du 13 mars 2006 modifié concernant cette épreuve mentionne, dans son article 1, à la fois l'article R. 6211-32 du Code de la santé publique précité relatif aux techniciens de laboratoire ainsi que l'article 130 de la loi de santé publique du 9 août 2004 (non codifié) qui prévoit la possibilité pour le technicien de LABM de prélever au domicile du patient.

Prélèvement salivaire

Le prélèvement salivaire ne peut être effectué que par les infirmiers (cf. article R. 4311-7-38 du Code de la santé publique en encadré).

► Rendu des résultats des tests effectués

Seul un médecin peut annoncer les résultats d'un prélèvement, quel qu'il soit.

► La biologie délocalisée

La biologie délocalisée est réalisée dans les services hospitaliers (réanimation, urgences, etc.), en dehors des services de biologie et généralement exécutée par du personnel soignant. Cette biologie n'est actuellement pas prise en charge par les caisses d'Assurance maladie (176).

Article L. 4151-1. L'exercice de la profession de sage-femme comporte la pratique des actes nécessaires au diagnostic, à la surveillance de la grossesse et à la préparation psychoprophylactique à l'accouchement, ainsi qu'à la surveillance et à la pratique de l'accouchement et des soins postnatals en ce qui concerne la mère et l'enfant, sous réserve de dispositions des articles L.4151-2 à L.4151-4 et suivant les modalités fixées par le code de déontologie de la profession.

Article R. 4127-70. Tout médecin est, en principe, habilité à pratiquer tous les actes de diagnostic, de prévention et de traitement. Mais il ne doit pas, sauf circonstances exceptionnelles, entreprendre ou poursuivre des soins, ni formuler des prescriptions dans des domaines qui dépassent ses connaissances, son expérience et les moyens dont il dispose.

Article R. 4311-7. (Décret n° 2005-840 du 20 juillet 2005 art. 11 4° paru au Journal officiel du 26 juillet 2005)

L'infirmier ou l'infirmière est habilité à pratiquer les actes suivants soit en application d'une prescription médicale qui, sauf urgence, est écrite, qualitative et quantitative, datée et signée, soit en application d'un protocole écrit, qualitatif et quantitatif, préalablement établi, daté et signé par un médecin :

.../

35° Prélèvements de sang par ponction veineuse ou capillaire ou par cathéter veineux ;

36° Prélèvements de sang par ponction artérielle pour gazométrie ;

37° Prélèvements non sanglants effectués au niveau des téguments ou des muqueuses directement accessibles ;

38° Prélèvements et collecte de sécrétions et d'excrétions.

Article R. 6211-31. Les directeurs et directeurs adjoints de laboratoires d'analyses de biologie médicale ou les personnes qui les remplacent légalement ainsi que les biologistes chefs de service, les biologistes adjoints et les biologistes assistants des établissements publics de santé, non médecins, peuvent, sur prescription médicale, exclusivement en vue des analyses qui leur sont confiées, exécuter les actes ci-après :

1° Tubage gastrique ou duodéal sans contrôle radiologique ;

2° Sondage vésical chez la femme ;

3° Prélèvement effectué au niveau des téguments, des phanères et des muqueuses facilement accessibles aux seules fins d'examen microbiologiques ou parasitaires ;

4° Prélèvement de sang veineux ou capillaire au lobe de l'oreille, à la pulpe des doigts, au pli du coude, au dos de la main et en région malléolaire, à condition de justifier de la possession de la ou des attestations de capacité correspondant aux actes mentionnés ci-dessus.

Ces attestations de capacité sont délivrées après un stage effectué dans un service d'un établissement public de santé ou d'un établissement de santé privé admis à participer au service public, un dispensaire antivénérien ou un centre de transfusion sanguine et dans les conditions fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.

Article R. 6211-32. Dans les laboratoires ou services d'analyses de biologie médicale en vue de telles analyses et sur prescription médicale, les prélèvements de sang veineux ou capillaire au lobe de l'oreille, à la pulpe des doigts, au pli du coude, au dos de la main et en région malléolaire peuvent être effectués par : les techniciens de LABM titulaires d'un titre ou diplôme figurant sur la liste prévue au premier alinéa de l'article R. 6211-7 et d'un certificat de capacité ou du certificat analogue délivré antérieurement à la date du 9 décembre 1980 ; les laborantins et techniciens de laboratoires ou services de biologie médicale d'hospitalisation publics, recrutés conformément aux dispositions prévues au 1° et au a du 2° des articles 11 et 13 du décret n° 68-97 du 10 janvier 1968 et titulaires d'un certificat de capacité ou du certificat analogue délivré antérieurement à la date du 9 décembre 1980.

Les prélèvements sont effectués sous le contrôle du directeur ou directeur adjoint du laboratoire d'analyses de biologie médicale ou de la personne qui le remplace légalement ou du biologiste chef de service ou adjoint du laboratoire de l'établissement public de santé. Si le responsable du laboratoire ou du service n'est pas médecin, il est habilité lui-même à faire ces prélèvements.

Arrêté du 13 mars 2006, modifié par l'arrêté du 12 juillet 2006 et par l'arrêté du 24 décembre 2007 (modifiant les conditions de délais relatives à la possession de l'attestation de formation aux gestes et soins d'urgence et d'autres dispositions relatives à la délivrance du certificat de capacité pour effectuer des prélèvements sanguins en vue d'analyses de biologie médicale et relatif aux préparateurs en pharmacie hospitalière) fixant les conditions de délivrance du certificat de capacité pour effectuer des prélèvements sanguins en vue d'analyses de biologie médicale :

Article 1. Le certificat de capacité pour effectuer des prélèvements sanguins prévu à l'article 130 de la loi du 9 août 2004 susvisée et à l'article R. 6211-32 du code de la santé publique est délivré aux candidats ayant réussi aux trois épreuves suivantes : une épreuve théorique, un stage, une épreuve pratique de prélèvements effectués en présence du jury.

Article 13 (modifié par l'arrêté du 24 décembre 2007). A compter du 1^{er} juin 2010, les techniciens de laboratoire titulaires, à la date de publication du présent arrêté, du certificat de capacité pour effectuer des prélèvements sanguins en vue d'analyses de biologie médicale, qui ont à effectuer des prélèvements sanguins en dehors du laboratoire ou des services d'analyses de biologie médicale, au domicile du patient ou dans un établissement de soins privé ou public, doivent détenir l'attestation de formation aux gestes et soins d'urgence de niveau 2 en cours de validité.

3.6 Le cas du dépistage rapide à domicile en autotest

Le développement de TDR sur sang total ou salive ouvre la perspective d'une utilisation à domicile, l'individu étant maître du prélèvement, de la réalisation du test et de son interprétation. Si l'encadrement réglementaire actuel des réactifs de dépistage de l'infection par le VIH ne permet pas une telle pratique, des pressions ne manqueront certainement pas de se faire sentir si les TDR devaient être rendus plus facilement accessibles. Cette perspective soulève un certain nombre de questions, dont celles d'ordre éthique ne sont pas les moins ardues. Le présent chapitre se propose de faire le point sur ces différentes questions à partir d'une revue ouverte de la littérature.

Seule une étude transversale non contrôlée non randomisée publiée en 2007 a évalué la faisabilité et l'acceptabilité des TDR à domicile (173). Toutes les autres études recensées dans ce domaine ont porté sur les kits d'autoprélèvement à domicile (la réalisation et l'interprétation du test restant du ressort d'un laboratoire). Malgré les limites liées au schéma d'étude adopté et le faible niveau de preuve en résultant, l'étude de Lee *et al.* a permis de mettre en évidence certaines difficultés propres à l'utilisation des TDR. Elle a porté sur 350 sujets infectés par le VIH ($n = 88$) ou à haut risque et s'adressant à un centre de dépistage à Singapour entre juillet 2005 et janvier 2006⁷³, auxquels il était proposé de réaliser un auto-test Determine VIH-1/2 sur sang total, ce dernier étant ensuite répété par du personnel formé. La concordance des résultats obtenus entre les sujets participants et le personnel formé était évaluée au moyen du coefficient Kappa et le taux d'interprétation correcte des tests était également mesuré à partir de l'examen de 4 résultats de test.

La concordance mesurée était médiocre avec un coefficient Kappa de 0,28. Selon les observations du personnel formé, 61 % des participants infectés par le VIH et 92 % des sujets à haut risque n'avaient pas réussi à réaliser l'ensemble des étapes du test correctement. Ils étaient respectivement 20 % et 68 % à avoir obtenu des résultats invalides. Enfin, le taux d'interprétation correcte de tous les échantillons par les sujets participants était estimé à 88 %. Les auteurs insistent en conclusion sur la proportion élevée de sujets incapables de réaliser correctement toutes les étapes du test à l'origine d'une proportion importante de résultats invalides et d'une concordance faible avec le personnel formé.

Bien que ces résultats doivent être interprétés avec précaution et ne puissent être directement transposés au contexte français, cette étude illustre les difficultés pratiques potentielles soulevées par l'utilisation des TDR à domicile. Ces dernières ont également été soulignées dans la littérature suscitée par le développement des TDR. Cette dernière, bien que prenant la forme d'avis d'auteurs, est développée ci-dessous dès lors qu'elle permet d'alimenter la réflexion sur les bénéfices et risques potentiels de l'utilisation des tests de dépistage de l'infection par le VIH à domicile (177-180).

► Bénéfices potentiels

L'argument principalement avancé en faveur de l'utilisation des tests de dépistage à domicile réside dans l'amélioration attendue de l'accès au dépistage (179). La garantie de l'anonymat et du respect de la vie privée peut inciter certaines personnes peu enclines à s'adresser au dispositif habituel de dépistage à réaliser un test de dépistage.

Certains considèrent également que les autotests permettent de promouvoir l'autonomie de la personne et ainsi améliorer la maîtrise de tout individu sur sa santé (179,180).

► Risques potentiels

Plusieurs risques potentiels ont été soulignés (177-180) :

- risques d'erreur lors de l'autoprélèvement et dans la manipulation du test ;
- risques d'erreur dans l'interprétation des résultats du test, en particulier d'un résultat positif, la valeur prédictive du test diminuant dans les populations à bas risque (ce qui

⁷³ Il s'agissait d'une population très majoritairement masculine (91 %), d'âge médian 33 ans.

risque d'éroder la confiance du public dans l'ensemble des tests de dépistage de l'infection par le VIH) ;

- risques de non-réalisation d'un test de confirmation en cas de test de dépistage positif ;
- risques liés à la survenue de faux négatifs en cas de contamination récente ;
- risques psychologiques ;
- risques liés à l'absence de counseling pré et post-test en face à face (même si d'autres formats peuvent être envisagés, comme le counseling téléphonique) ;
- risques de découplage avec la prise en charge médicale et sociale ;
- risques d'utilisations abusives contraintes par un partenaire, un employeur, etc. ;
- risques de dérives dans les comportements de prévention ;
- impossibilité d'évaluer la performance en vie réelle des tests à domicile et de mettre en place un système d'assurance qualité.

L'ensemble de ces éléments a conduit la plupart des institutions nationales et agences d'évaluation et des sociétés savantes à adopter des positions très restrictives sur la question des tests de dépistage de l'infection par le VIH à domicile.

Ainsi il convient de rappeler les avis rendus en France sur ce sujet en 2004 par le CNS et le CCNE (181,182).

Dans son avis n°86 sur « *les problèmes posés par la commercialisation d'autotests permettant le dépistage de l'infection VIH et le diagnostic de maladies génétiques* » rendu à la demande du directeur général de la Santé en novembre 2004, de façon conjointe avec le CNS, le CCNE a mis « *en garde contre la diffusion des autotests de dépistage de l'infection à VIH* » considérant que :

- de tels tests ne pouvaient « *s'inscrire dans une politique globale de prévention* » ;
- ils laissaient « *dans la solitude les personnes confrontées à la découverte de résultats positifs en ne favorisant pas leur prise en charge médicale et sociale* » ;
- ils faisaient « *courir des risques d'utilisation abusive et contraire aux droits des personnes* ».

Cependant, une évolution des positions sur les auto tests de dépistage du VIH a commencé à apparaître aux États-Unis.

Après d'intenses discussions, la *Food and Drug Administration* (FDA) avait approuvé, en 1995, la mise sur le marché des kits d'auto prélèvement à domicile. Une décennie plus tard, elle a réexaminé la question des systèmes d'auto-analyse à domicile, afin de prendre en compte certaines évolutions survenues depuis sa précédente prise de position.

À l'issue d'auditions organisées en novembre 2005 et mars 2006, la FDA a défini un certain nombre de conditions pour l'approbation de tests de dépistage à domicile (179). Un fabricant doit ainsi démontrer que le test proposé est fiable entre les mains des utilisateurs potentiels, accompagné de toute l'information nécessaire pour une utilisation sûre et efficace et que la balance bénéfiques/risques est clairement positive. Par ailleurs, la FDA a précisé les études nécessaires pour l'approbation de ces tests. Des études additionnelles de phase I devraient évaluer la capacité du test à supporter des erreurs de manipulation et à limiter leur impact sur les résultats du test. Des études de phase II devraient inclure des sujets correspondant aux utilisateurs potentiels du test, dans au moins 3 sites géographiques de prévalence élevée. Enfin, la question des études de phase III n'a pas encore été résolue.

► Des questions de recherche

Une synthèse des principales questions de recherche concernant l'utilisation des auto tests à domicile a été proposée en 2004 par Spielberg *et al.* (183). Ces auteurs considéraient que des explorations complémentaires devaient porter sur les thématiques suivantes :

- évaluation de l'acceptabilité et de la faisabilité de l'utilisation des auto tests de dépistage chez les individus ne connaissant pas leur statut sérologique par rapport au VIH ;
- identification de la fréquence et des conséquences des erreurs de réalisation des auto-tests et d'interprétation des résultats ;

- élaboration de mécanismes permettant de promouvoir l'accès des personnes utilisant des auto tests aux tests de confirmation en cas de résultat positif et appréciation de la compréhension des risques de faux positifs et de l'importance d'un test de confirmation ;
- développement et évaluation de nouvelles approches de counseling pré et post-test, reposant notamment sur des outils informatiques interactifs ;
- développement et évaluation de nouveaux modèles permettant d'assurer le lien entre l'acte de dépistage au moyen d'auto tests et la prise en charge médico-sociale en cas de résultat positif.

Dans cette perspective, une équipe de l'établissement public de santé Maison-Blanche (ESPAS VIH-Sida-Hépatites-Questions de sexualités) a soumis en 2008 à l'ANRS un projet de recherche visant à caractériser les personnes ayant recours aux auto tests *via* Internet.

4 Utilisation des TDR : analyse des pratiques

Les pratiques d'utilisation des TDR dans les pays occidentaux ont également fait l'objet d'une revue afin d'en tirer certains enseignements. L'essentiel des expérimentations et des programmes à grande échelle ont été mis en place aux États-Unis, notamment à l'initiative des CDC. En Europe, certaines associations ont développé des projets souvent plus limités.

4.1 Les programmes et pratiques dans les pays occidentaux

4.1.1 Les programmes mis en place aux États-Unis

Aux États-Unis, deux types de programmes de dépistage de l'infection par le VIH reposant sur l'utilisation des TDR ont été développés depuis l'approbation par la FDA de la mise sur le marché du 1^{er} TDR en 2000 :

- les programmes soutenus et financés par les CDC ;
- les programmes menés par certains départements de santé.

► Les programmes menés sous l'égide des CDC

Dans le cadre de leur initiative lancée en 2003 et définissant de nouvelles orientations stratégiques en matière de dépistage de l'infection par le VIH, les CDC ont développé ou soutenu différentes expériences dont l'objectif principal était d'évaluer la faisabilité de l'utilisation des TDR dans différents environnements et structures alternatives.

Ainsi entre septembre 2003 et décembre 2005, les CDC ont mis en place un programme de distribution de TDR (184). Au total 790 310 tests OraQuick Advance ont été achetés et distribués à 230 organisations (dont 121 départements de santé, 101 centres médicaux et structures communautaires, 8 institutions pénitentiaires) réparties dans 37 États des États-Unis, le District de Columbia, Porto Rico et les îles Vierges. L'évaluation de ce programme a été réalisée à partir des rapports trimestriels d'activité renvoyés par les coordinateurs locaux et d'entretiens téléphoniques auprès d'un échantillon représentatif de 52 coordinateurs.

Sur les 606 951 tests distribués et pour lesquels un rapport d'activité était disponible, 372 960 (soit 61,4 %) avaient été utilisés dans le cadre du dépistage⁷⁴. Les résultats de 5 385 d'entre eux (1,4 %) étaient réactifs et 4 650 (1,2 %) ont été confirmés comme positifs. Les personnes pour lesquelles le TDR était réactif ont reçu le résultat du test de confirmation dans 79,1 % des cas. Enfin si les 48 coordinateurs ayant répondu à l'enquête téléphonique ont identifié plusieurs difficultés ayant retardé la mise en œuvre du programme (formation du personnel, respect des législations locales et étatiques, élaboration de procédures opératoires et de protocoles d'assurance qualité), ils ont considéré que le recours aux TDR

⁷⁴ 60 294 ont été utilisés dans le cadre du contrôle interne de qualité, 25 378 à des fins de formation et 148 319 n'ont pas été utilisés pour des raisons diverses.

avait augmenté l'activité de dépistage grâce à une meilleure acceptabilité de la part des clients et une plus grande disponibilité de la part du personnel.

Un 2^d projet pilote a été mis en œuvre entre janvier 2005 et mars 2006, reposant sur l'intégration en routine du dépistage rapide (OraQuick Advance sur sang total ou salive) dans 3 services d'urgences à Los Angeles, New York et Oakland (185). Toutes les personnes qui se déclaraient séronégatives ou ne connaissaient pas leur statut sérologique étaient éligibles pour participer à cette étude. Deux modèles d'organisation du dépistage rapide étaient développés au sein des 3 services d'urgences participants : à Los Angeles et New York, l'information pré-test, le TDR et le rendu de ses résultats étaient réalisés exclusivement par des conseillers recrutés spécifiquement pour cette tâche ; dans le service d'urgences de l'hôpital d'Oakland, ces missions étaient effectuées par le personnel des urgences.

Durant la période d'étude, un TDR a été proposé à 34 627 (18,6 %) des 186 415 personnes ayant fréquenté les 3 services participants : cette proportion variait entre 2,1 et 3,6 % à New York et Los Angeles d'une part et 47,7 % à Oakland d'autre part. Au total, 19 556 personnes ont accepté ce test (56,5 %) : le taux d'acceptation était égal à 52,8 % à Oakland et atteignait 84,0 % et 98,3 % à New York et Los Angeles respectivement. Le taux de réalisation du test variait lui aussi selon le site : 38,5 % à Oakland, 99,4 % à New York et 99,8 % à Los Angeles. Le taux d'infections par le VIH nouvellement diagnostiquées atteignait 0,8 % à Los Angeles, 1,0 % à Oakland et 1,5 % à New York. Quarante-cinq (87,6 %) des 97 personnes pour lesquelles une infection par le VIH avait été découverte ont été prises en charge (au moins une visite de suivi). Ces personnes étaient des Afro-Américains dans 52 % des cas et des Hispaniques dans 29 % des cas et présentaient au moins un facteur de risque de contamination dans 52 % des cas (HSH, UDI, travailleurs du sexe, diagnostic d'IST).

Les CDC ont également financé et apporté leur assistance technique à un programme d'évaluations comportementales et de dépistage rapide en direction des minorités ethniques conduit par des organisations communautaires et des départements de santé au cours de 11 événements rassemblant la communauté homosexuelle entre 2004 et 2006 (186). Un questionnaire était proposé évaluant les caractéristiques démographiques, le comportement sexuel, le statut VIH et l'histoire du sujet par rapport au dépistage de l'infection par le VIH et des IST. Les personnes se déclarant séronégatives ou ne connaissant pas leur statut sérologique se voyaient offrir un TDR OraQuick Advance qui était réalisé dans diverses structures (tentes, unités mobiles, centres communautaires, bars, etc.).

Parmi les 543 hommes âgés de 18 ans et plus se déclarant comme appartenant à une minorité ethnique et homo ou bisexuels et dont le statut sérologique pour le VIH était négatif ou inconnu, 133 (24 %) ont été testés par OraQuick Advance. Un résultat réactif était retrouvé pour 8 (6 %) d'entre eux ; un test WB a confirmé la séropositivité pour tous les 8. Quatre d'entre eux avaient réalisé un test de dépistage au cours de l'année précédente. Deux ont été perdus de vue et n'ont pu être orientés vers une prise en charge médicale.

Enfin, un projet pilote reposant sur la proposition d'un TDR en direction des minorités ethniques et des autres populations considérées comme à haut risque au sein de structures communautaires et autres structures alternatives « hors les murs » a été financé par les CDC sur la période 2004-2006 (186). Mené par 8 organisations communautaires dans 7 villes des États-Unis, il consistait à proposer un test OraQuick Advance sur salive ou sang total à toute personne capable de donner son consentement éclairé dont la séropositivité n'était pas connue, dans des structures mobiles ou fixes accueillant des personnes à haut risque. En cas de résultat positif, de la salive ou du sang était recueilli pour réalisation d'un test WB de confirmation et un rendez-vous était fixé pour le rendu des résultats.

Sur les 24 044 personnes remplissant les critères d'éligibilité et ayant accepté le dépistage, 23 900 ont été incluses dans l'analyse : 66 % déclaraient avoir plusieurs partenaires sexuels, 17 % des contacts sexuels entre hommes et 6 % un usage de drogues injectables au cours de l'année écoulée ; 30 % n'avaient jamais été dépistées pour l'infection par le VIH. Au total,

le résultat du TDR était positif pour 331 sujets (1 %) ; 286 d'entre eux (86 %) ont eu un test de confirmation ; ce dernier était positif chez 267 personnes (soit une valeur prédictive du TDR de 94 %) ; parmi celles-ci, 200 personnes (75 %) ont reçu les résultats du test de confirmation ; 171 sujets (86%) ont accepté une orientation vers des soins médicaux.

Bien que ces différents programmes et projets pilote ne correspondent pas à des études contrôlées randomisées et qu'ils présentent certaines limites sur le plan méthodologique, leurs résultats offrent un certain nombre d'enseignements utiles dans la perspective de l'utilisation des TDR dans le cadre du dépistage de l'infection par le VIH. Ils mettent en évidence la faisabilité de l'utilisation des TDR dans des structures variées, notamment « hors les murs » et auprès de populations considérées comme à haut risque, parfois mal rejointes par le dispositif traditionnel de dépistage. Ils révèlent également l'importance du suivi des personnes auxquelles un TDR est proposé. Ainsi, même si le dernier projet pilote s'adressait à une population très particulière, les taux de perdus de vue aux différentes étapes de la séquence de dépistage étaient relativement importants. Les auteurs de l'étude proposaient d'ailleurs d'orienter les sujets ayant un résultat positif au TDR immédiatement vers les structures de soins plutôt que d'attendre le résultat du test de confirmation et évoquaient l'intérêt du développement d'un algorithme de confirmation reposant sur une combinaison de TDR.

► Les autres programmes

La *National Alliance of State and Territorial AIDS Directors* (NASTAD) a publié en octobre 2006 les résultats d'une enquête transversale par questionnaire auprès des départements de santé locaux ou au niveau des États portant sur l'utilisation des TDR (187).

Parmi les 43 répondants (dont 39 départements de santé étatiques, 3 départements de santé communaux et 1 département de santé territorial), 35 (81,4 %) apportaient leur soutien à un programme de dépistage rapide et 39 envisageaient d'en soutenir un dans les 12 mois à venir.

Les structures au sein desquelles des TDR étaient proposés étaient très variées et comprenaient :

- des structures « hors les murs » dans 81,4 % des programmes (dont des événements spéciaux 85,7 %, des unités mobiles 60,0 %, des bars 45,7 %, des structures d'accueil des sans domicile fixe 40,0 %, des bains-douche 25,7 %) ;
- des centres de dépistage de l'infection par le VIH dans 72,1 % des cas ;
- des structures communautaires dans 69,8 % des cas ;
- des dispensaires antivénéériens dans 67,4 % des cas ;
- des départements de santé locaux dans 60,5 % des cas ;
- des salles de naissance dans 25,6 % des cas ;
- des universités dans 25,6 % des cas ;
- des structures de planning familial dans 23,3 % des cas ;
- des services d'urgences dans 18,6 % des cas ;
- des dispensaires antituberculeux dans 16,3 % des cas.

Les programmes de dépistage rapide « hors les murs » étaient considérés comme les actions à développer en priorité.

Enfin, Ehrenkranz *et al.* ont évalué la diffusion des TDR dans les services universitaires d'urgences aux États-Unis, au moyen d'une enquête transversale auprès de 128 structures participant à l'*Emergency Medicine Network* réalisée entre décembre 2006 et mars 2007 (188). Parmi les 102 répondants, 57 % déclaraient avoir à disposition des TDR. Dans 31 % des cas, un protocole concernant l'utilisation des TDR dans le cas d'un AES était disponible, mais le recours aux TDR dans d'autres circonstances cliniques n'était recommandé de façon formalisée que dans 7 % des services interrogés. Si aucune différence significative n'était retrouvée au niveau des caractéristiques et politiques de structure entre les établissements proposant des TDR et ceux n'en proposant pas, les responsables de services ayant répondu à l'enquête considéraient que la présence de conseillers formés au dépistage de l'infection

par le VIH était le principal facteur influençant la mise en place d'un programme de dépistage rapide dans les services universitaires d'urgences.

4.1.2 Les initiatives des associations en Europe

En usage dans certains pays européens depuis plusieurs années, les TDR ne sont pas utilisés en France en vue du diagnostic de l'infection par le VIH hors du cadre de la biologie institutionnelle.

La présentation, dans le cadre de ce rapport, de programmes menés à l'étranger – Suisse (Genève et Zurich), Pays-Bas (Amsterdam) et Royaume-Uni (Londres) – pourrait donner des orientations et des informations sur le déroulement et l'évaluation de ces programmes. Leur objectif commun est de tenter de toucher des personnes fortement exposées au risque de transmission du VIH ou éloignées des dispositifs traditionnels de dépistage.

Les données rapportées dans ce paragraphe sont issues de présentations faites lors d'une journée de travail sur les tests de dépistage du VIH « hors les murs » organisée par Sidaction en novembre 2007. Elles ont été complétées par un recueil d'information auprès des structures concernées.

► Checkpoint Dialogai, Genève, Suisse

Le Checkpoint de Genève a pour population cible les HSH. Il a mis en place le *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) : procédure conjointe de dépistage et de conseil visant à réduire les risques de transmission du VIH en améliorant les comportements de protection. Le VCT garantit aux patients la confidentialité du résultat du test, effectué avec son accord volontaire et éclairé. Cette procédure prévoit :

- un entretien de motivation VIH et IST ;
- un bilan sur les vaccinations (hépatites A et B) ;
- un dépistage/traitement des IST ;
- une consultation pour séropositifs, séronégatifs ou couples sérodifférents ;
- un aiguillage et un triage pour d'autres problèmes de santé.

Le Checkpoint de Genève propose également à chaque homme de faire son bilan de santé sexuel (BSS). Le questionnaire autogéré prévoit l'anamnèse précise des comportements sexuels, l'évaluation précise des risques de VIH/IST, un bilan de communication avec le(s) partenaire(s), un bilan de vaccination des hépatites A et B, une anamnèse des IST (syphilis, gonorrhée, chlamydiae), une première évaluation de la santé mentale (drogue, alcool, « *coming out* », estime de soi, etc.).

Dans ce contexte et cette démarche globale, un test de dépistage du VIH peut être proposé. Les 11 étapes suivantes sont alors suivies :

1. accueil dans l'espace de consultation, présentation, explication du déroulement de la consultation ;
2. création du lien et réception de l'approbation de l'utilisateur ;
3. évaluation des connaissances sur le VIH ;
4. anamnèse du comportement sexuel et identification des risques liés au VIH ;
5. investigation des causes, des raisons et des facteurs favorisant la prise des risques ;
6. proposition de réalisation du test VIH ;
7. évaluation par le consultant du risque d'un résultat positif et évaluation du soignant sur les capacités de la personne à recevoir une annonce de séropositivité ;
8. consentement éclairé ;
9. réalisation du test ;
10. annonce du résultat du test ;
11. entretien post-test.

Une équipe médicale (un médecin), paramédicale (3 infirmières) et une équipe de volontaires encadrent cette procédure. En cas de résultat positif, un test de confirmation est réalisé et l'annonce de son résultat se fait en présence du médecin.

► **Checkpoint Aids-Hilfe, Zurich, Suisse**

Le Checkpoint de Zurich a ouvert en juin 2006, suite à l'expérience positive du Checkpoint de Genève. Il répondait à de multiples constats : une expérience positive avec les « tests sur place » en 2006, une augmentation des infections chez les HSH, un grand nombre de HSH sans « médecin de famille » et l'absence de centre VCT satisfaisant sur Zurich. Cette structure a pour population cible les HSH.

Le Checkpoint de Zurich utilise les tests ELISA combinés VIH, les TDR VIH ainsi que les tests IST. Il propose :

- des conseils sur le TPE et la prise en charge ;
- des soins médicaux en cas d'absence de médecin de famille ;
- des vaccins (hépatites A et B) ;
- une orientation vers des médecins et thérapeutes *gay-friendly* ;
- une structure mobile ;
- des traitements gratuits pour les « travailleurs du sexe ».

Un TDR n'est proposé que si l'exposition supposée date de plus de 3 mois ; dans le cas contraire, un test combiné est pratiqué.

Deux collaborations se sont mises en place : l'une avec ARUD Zurich (association pour la réduction des risques dans la consommation de drogue), l'autre avec *Drogeninformationszentrumg Zürich* (centre d'information sur les drogues). Leur objectif était de mener des actions communes ciblées sur les usagers de drogues avec le Checkpoint mobile et d'approfondir les connaissances en rapport avec les maladies infectieuses et leur traitement.

► **Checkpoint HIV Vereniging, Amsterdam, Pays-Bas**

Le Checkpoint d'Amsterdam a été créé en 2000. Il s'agit d'un projet pilote portant sur l'utilisation des TDR et ayant pour cible principale les HSH. Son objectif est de faire du TDR du VIH une option de choix parmi les examens des IST. Cette structure utilise le test sur sang capillaire de type Determine® HIV 1/2. Elle est ouverte le vendredi soir, garantit l'anonymat et mobilise 21 volontaires (6 médecins, 10 infirmiers, 5 personnels Checkpoint ou de formation paramédicale). La population fréquentant le Checkpoint d'Amsterdam est à plus de 50 % constituée de HSH. Le coût du test est de 20 €.

Un médecin est obligatoirement présent pour le diagnostic ; en cas de positivité du résultat du TDR, un test de confirmation par WB est réalisé.

Le Checkpoint d'Amsterdam envisage de mettre en place un nouveau projet utilisant l'OraQuick Advance VIH 1/2 sur matrice salivaire.

► **FasTest, Londres, Royaume-Uni**

L'ouverture du premier centre FasTest a eu lieu à Londres en 2002 ; en 2005, 7 sites existaient, répartis sur le territoire anglais (Londres, Bristol, Leeds et Brighton). La population cible de cette structure est constituée d'HSH et de personnes issues des communautés africaines. Le test sur sang capillaire de type Determine® HIV 1/2 est utilisé.

Les usagers testés positifs doivent procéder à un prélèvement de sang afin de réaliser un test de confirmation. Le counseling pré et post-test est réalisé par des infirmières.

Une évaluation de la procédure mise en place dans les FasTest a été réalisée par une équipe universitaire de Portsmouth. Elle a reposé sur :

- une mesure des ressources utilisées (nombre de séances de FasTest, nombre d'heures de l'équipe médicale, nombre de tests VIH) ;
- un questionnaire de 4 pages autogéré à compléter par les usagers (profil démographique, profil sexuel, utilisation de services de santé sexuelle) ;
- le recueil du consentement de tous les usagers à un suivi téléphonique s'ils sont testés positifs.

Les usagers de FasTest étaient à 78 % des hommes, HSH ou bisexuels à 51 %, d'origines ethniques très diverses, nés au Royaume-Uni à 62 %. L'âge moyen était de 31 ans pour les HSH ou hommes bisexuels, de 30 ans pour les hommes hétérosexuels et de 27 ans pour les femmes hétérosexuelles.

Parmi les usagers de FasTest, 26 % des HSH ou hommes bisexuels n'avaient jamais eu de test de dépistage du VIH, 46 % des femmes hétérosexuelles et 48 % des hommes hétérosexuels.

Le choix de fréquenter FasTest reposait à 52 % sur la disponibilité du résultat du test à la même visite, à 32 % sur la facilité de se rendre dans cette structure, à 16 % sur la possibilité de venir sans rendez-vous et à 12 % sur l'absence de connaissance d'un lieu où pratiquer un test.

Ces nouveaux cadres et outils de dépistage décrits doivent faire l'objet d'une attention particulière en termes de counseling pré et post-test, d'offre concomitante de dépistage et de soins d'autres IST, d'inclusion des personnes dépistées dans un parcours de soins et d'éventuels ajustements des stratégies de prévention.

4.2 Les expérimentations en France

Les recommandations issues du rapport du CNS sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France visaient à élargir l'offre de dépistage, jugée insuffisante. Dans cette optique et afin de rendre mieux adaptée l'offre aux populations à risque, une réflexion sur l'utilisation des TDR sanguins était proposée. Des associations de patients ont donc émis le souhait de développer et mettre en œuvre des programmes pilotes de dépistage avec des TDR réalisés « hors les murs ». Or, en 2007, en France, les TDR du VIH n'étaient utilisés que dans le cadre des laboratoires de biologie. Le ministère de la Santé s'est déclaré, fin novembre 2007, favorable à l'expérimentation de TDR du VIH par les associations dans le cadre de la recherche biomédicale et a indiqué qu'un projet serait lancé début 2008, dans le cadre d'un protocole de recherche, afin de définir la place des TDR dans la stratégie de dépistage. Par ailleurs, des expérimentations d'utilisation des TDR se mettent en place dans certains services d'urgences d'hôpitaux parisiens ou provinciaux : 2 projets sont décrits en 2008.

4.2.1 Projets des associations

Les associations de patients ont déjà évoqué plusieurs projets dans ce domaine. Elles ont en effet mis en évidence le fait que l'offre actuelle de dépistage du VIH en France s'adressait de manière indistincte à l'ensemble de la population et reposait sur des objectifs et un dispositif de santé publique conçus dans les premières années de l'épidémie. L'analyse des dynamiques de l'épidémie en fonction des différentes populations concernées a montré des besoins et des motivations du recours au dépistage très différents et qui ne trouvaient pas de réponses spécifiques dans le dispositif actuel. Pour exemple, dans la population des HSH, le recours au dépistage et les découvertes de séropositivité (moins de 6 mois après l'infection) sont beaucoup plus fréquents qu'en population générale. Cependant, un taux important d'insatisfaction sur le counseling pré et post-test, une variabilité très grande des pratiques de recours au dépistage indépendamment des pratiques non protégées et un délai encore trop

long entre l'infection et la connaissance de la séropositivité au regard des risques de transmission secondaires, sont rapportés.

Les principales caractéristiques de leur(s) expérimentation(s) sont présentées dans ce chapitre. La liste des expérimentations présentées n'est pas exhaustive : d'autres projets sont en cours de préparation en octobre 2008, mais non finalisés.

► **Aides : projets d'expérimentation de dépistage communautaire et/ou peu médicalisé du VIH utilisant des TDR**

Les acteurs de Aides, en lien avec les populations concernées (notamment les HSH), souhaitent développer une offre alternative de dépistage, de type communautaire et non médicalisé, en s'appuyant sur les possibilités offertes par l'usage des TDR.

Deux types d'expérimentation sont en projet :

- Une recherche, menée en partenariat entre Aides et l'Inserm, comparant l'impact de deux types de proposition de dépistage auprès des HSH qui s'adressent aux consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) : dépistage classique CDAG *versus* dépistage rapide avec un counseling communautaire. Ce projet fait l'objet d'un contrat d'initiation accepté par l'ANRS.
- Des recherches-actions sur les critères de qualité, de faisabilité et d'évaluation d'une offre de dépistage communautaire, dans des locaux associatifs ou hors les murs, en direction des HSH visés par les actions associatives de prévention et de réduction des risques sexuels.

Objectifs

Au-delà de la différence des modèles méthodologiques et de la portée attendue des résultats, ces expérimentations partagent des hypothèses et des objectifs communs :

- élargir l'offre de dépistage ;
- favoriser l'accès à une connaissance la plus précoce possible du changement de statut sérologique et aux modifications de comportements qui l'accompagnent ;
- permettre aux HSH pratiquant un recours itératif au dépistage d'intégrer le dépistage dans une stratégie satisfaisante de réduction des risques ;
- augmenter la qualité du vécu et de la satisfaction du dépistage pour les HSH qui prennent le plus de risques en s'appuyant sur un counseling communautaire ;
- intégrer le dépistage dans le *continuum* des actions de prévention associative.

Moyens

- La participation des personnes aux expérimentations est soumise à la signature d'un formulaire de consentement et à une information sur la portée des résultats du test proposé : fenêtre de séroconversion, nécessité d'une démarche complémentaire pour poser un diagnostic en cas de résultat positif.
- Les projets mobilisent les volontaires (bénévoles) et salariés associatifs pour le counseling, la réalisation des tests et la remise des résultats. Le projet Aides-Inserm prévoit la participation des équipes de 5 CDAG.
- Pour chacun des projets, un cahier des charges, un descriptif des tâches et missions, des outils de recueil de données et un contenu de formation des acteurs sont réalisés. Un travail en cours avec l'ANRS doit conduire à la finalisation d'un protocole cadre commun de recueil de données et d'évaluation.
- Ces projets prévoient de recourir à l'usage de TDR sur sang capillaire de type Determine ® HIV 1/2 marqué CE.

Calendriers

Pour les projets de recherche-actions strictement associatifs, la phase de mise en œuvre sur le terrain est prévue pour le deuxième semestre 2008.

Pour le projet Aides-Inserm, la réalisation des tests est programmée pour le 1^{er} trimestre 2009.

► Le Kiosque Infos Sida : projet Trait d'Union

Type d'expérimentation en projet

Le projet Trait d'Union consiste en l'ouverture d'un lieu de dépistage du VIH utilisant un TDR homologué. Le dépistage y serait gratuit et non anonyme.

Dans un premier temps, seul le dépistage rapide du VIH serait proposé, le but étant de créer une structure répondant aux attentes des usagers sur la question du VIH. Une passerelle pour les autres questions de santé pourrait ensuite être créée en lien avec les structures actuelles (dépistage des autres IST, vaccination hépatites, etc.). Des partenariats sont ainsi envisagés avec des laboratoires mais aussi des centres de vaccination et des CDAG.

Les populations cibles de ce projet sont :

- les HSH non testés et les séro-interrogatifs ;
- les HSH échappant aux structures de dépistage de droit commun ;
- les HSH élaborant des stratégies de prévention non encadrées par la santé publique ;
- les HSH ayant des rapports à risques.

Objectif

L'objectif de ce projet est de favoriser l'accès des HSH aux structures de dépistage existantes et d'envisager la proposition de solutions alternatives permettant de toucher la population des HSH échappant aux structures actuelles.

Forme du projet

Les consultations prévues se dérouleraient sur une heure et pourraient être envisagées sur ou sans rendez-vous afin de répondre aux comportements variés des usagers en termes d'approche du dépistage. Les horaires proposés seraient de 16 à 20 h du lundi au vendredi, excepté le jeudi (16 à 22 h) et le samedi, de 12 à 18 h.

La stratégie suivante est envisagée :

- accueil de la personne, entretien pré-test, explication de l'intérêt respectif du TDR et de l'ELISA, recueil du consentement oral pour la réalisation dans le même temps d'un prélèvement sanguin veineux nominatif et d'un TDR ;
- rendu du résultat du TDR après 30 minutes sur place ;
- counseling post-test et reformulation du résultat du TDR ;
- prise de rendez-vous pour le rendu du résultat définitif du test à partir de J+1 ;
- le prélèvement veineux est conservé une nuit au réfrigérateur, puis acheminé le lendemain matin dans un laboratoire de ville accompagné d'une ordonnance nominative portant la mention « sérologie VIH » ;
- les tests ELISA sont réalisés le lendemain du prélèvement dans un laboratoire de ville agréé et les résultats sont adressés le soir même au médecin prescripteur de Trait d'Union ;
- deuxième rendez-vous à Trait d'Union, remise des résultats sérologiques définitifs, deuxième séance de counseling post-test.

Moyens

- Un médecin et un infirmier, ayant au moins 5 ans d'expérience dans le domaine du dépistage et du counseling, seraient recrutés.
- Ce projet prévoit de recourir au TDR Vikia HIV 1 et 2 (BioMérieux).
- Un local de 67 m² au centre de Paris, hors des locaux de l'association, a été choisi.
- Afin d'assurer la logistique du projet, un équipement téléphonique et informatique (ordinateurs, serveur de données, imprimante, postes téléphoniques avec standard, mobiliers d'accueil, etc.) et un équipement médical (consommables et mobiliers) ont été prévus.

Calendrier

L'ouverture de la structure était initialement envisagée pour janvier 2008 avec une première évaluation et un réajustement éventuel prévus pour début mars 2008.

4.2.2 Projets de recherche portant sur le dépistage en routine aux urgences

Deux projets de dépistage en routine aux urgences ont été proposés.

- L'un porte sur l'évaluation du gain d'un dépistage systématique du VIH en « *opt-out* » utilisant un TDR dans un échantillon représentatif des services d'urgences en Île-de-France. L'étude porte sur l'acceptabilité, les caractéristiques des consultants dépistés et non dépistés comparativement à la population générale et aux personnes infectées et sur la réalisation complète du circuit du test (jusqu'à la 1^{re} consultation en service de prise en charge de l'infection par le VIH).
- Le second, envisagé dans 6 CHU de la région parisienne, porte sur l'analyse de la faisabilité de la mise en place d'un dépistage du VIH par des TDR dans des services d'urgences.

Ces deux projets présentent des similitudes malgré des abords méthodologiques différents : l'un est plutôt axé sur l'intérêt épidémiologique et la possible généralisation du dispositif de dépistage, l'autre sur la faisabilité pratique et l'évaluation des moyens nécessaires. Leur dossier respectif a été soumis en mars 2008 pour appel d'offre auprès de l'ANRS qui financera le projet retenu. Le souhait a été émis par l'ANRS de tenter de rendre complémentaires ou de fondre ces deux projets en un seul portant sur l'évaluation du dépistage systématique des consultants aux urgences afin d'optimiser l'évaluation menée.

5 Questions pratiques

La mise sur le marché de TDR présentant des performances satisfaisantes permet d'envisager leur mise en œuvre au plus près de la population cible afin d'améliorer le diagnostic précoce de l'infection par le VIH et de réduire les barrières au dépistage et dans un certain nombre de circonstances d'urgence dans lesquelles leur simplicité d'utilisation peut se révéler adaptée à l'obtention de réponses rapides. Cependant, un certain nombre de questions, en particulier d'ordre organisationnel, méritent d'être discutées afin de s'assurer que les bénéfices potentiels de l'utilisation des TDR ne seront pas annulés par certains risques mal maîtrisés.

La revue de la littérature portant sur les performances des TDR et sur les bénéfices cliniques de l'utilisation de ces tests dans le cadre de la stratégie globale de dépistage de l'infection par le VIH ainsi que l'analyse des programmes et projets pilotes mis en œuvre dans certains pays développés fournissent quelques éléments de réponse aux questions pratiques que pose la mise en œuvre des TDR en France. Elles permettent en particulier de définir les conditions d'utilisation des TDR. Les circonstances dans lesquelles l'utilisation des TDR pourrait être envisagée font l'objet dans le présent chapitre d'une première analyse, que l'on ne saurait considérer comme définitive en raison de la difficulté de transposition des résultats des études menées principalement aux États-Unis, des limites de ces mêmes études et du manque de données épidémiologiques en France permettant de caractériser les populations cibles. Elles pourront être utilement précisées par les résultats des expérimentations mises en œuvre en France par différentes associations et sous l'égide de l'ANRS.

5.1 Pour quels objectifs ?

L'intégration des TDR dans la stratégie de dépistage de l'infection par le VIH ne peut s'envisager qu'en liaison avec les considérations de santé publique qui constituent la justification d'un modèle de dépistage dérogatoire au modèle général précédemment défini. Le modèle du dépistage rapide repose ainsi sur l'hypothèse essentielle selon laquelle la dégradation éventuelle des performances du dépistage liée à l'utilisation d'un TDR en lieu et place d'un test ELISA combiné est compensée par les bénéfices obtenus en termes de

couverture de la population cible ou de rapidité d'intervention. Cette hypothèse, raisonnable au vu des performances actuelles des TDR, de leur acceptabilité et de leurs bénéfices potentiels mis en évidence dans les études menées aux États-Unis principalement, mérite d'être confirmée en France.

L'utilisation des TDR peut ainsi répondre à deux objectifs principaux : d'une part améliorer l'accès à la connaissance du statut sérologique et aux possibilités de prise en charge préventive et thérapeutique de l'infection par le VIH pour certaines populations qui ne recourent pas ou insuffisamment au dispositif traditionnel de dépistage et d'autre part permettre d'obtenir un diagnostic rapide dans certaines situations d'urgence afin de pouvoir mettre en œuvre une prise en charge adaptée. Si l'analyse de la littérature permet de déterminer, avec un niveau de confiance suffisant, les circonstances associées à une urgence de prise en charge dans lesquelles le recours aux TDR peut se révéler pertinent, la difficulté de transposition des résultats des études menées principalement aux États-Unis et le manque de données épidémiologiques en France sur les populations cibles ne permettent pour l'heure de ne formuler que quelques éléments d'orientation par rapport au 1^{er} objectif dans l'attente des résultats des expérimentations prévues. Ces dernières devraient permettre de préciser utilement les circonstances d'utilisation des TDR en France.

► **Amélioration de l'accès au dépistage et à la prévention**

L'objectif recherché ici est d'atteindre les individus qui ne se font pas dépister ou pas suffisamment par rapport à leur exposition au risque et de les insérer dans un processus de prévention. Ces nouveaux modèles de dépistage reposant sur le recours aux TDR ne visent donc pas à concurrencer ou remplacer les dispositifs traditionnels de dépistage mais plutôt à constituer une offre de dépistage complémentaire dont on considère qu'elle peut se révéler plus adaptée pour certains individus.

La revue de la littérature internationale et les projets pilotes et programmes menés aux États-Unis et dans quelques pays européens fournissent des arguments à l'appui de cette thèse. Cependant rares sont les études ayant pu documenter le taux de couverture par le dépistage rapide de populations ne recourant pas au dispositif traditionnel de dépistage : dans la grande majorité des études réalisées, les bénéfices cliniques de l'utilisation des TDR étaient mesurés au moyen du taux de réalisation du dépistage et d'acceptation du TDR et du taux de réception des résultats du TDR. De même, peu de résultats étaient disponibles concernant les taux de réception des résultats du test de confirmation en cas de résultat positif du TDR ainsi que l'accès à la prise en charge médicale pour les sujets dont la séropositivité était confirmée.

Dès lors, en raison des limites des études recensées dans la littérature, de la difficulté de transposition des résultats d'études menées principalement aux États-Unis et du manque de données épidémiologiques en France sur les populations cibles potentielles du dépistage rapide, il semble nécessaire de confirmer dans le contexte épidémiologique français la capacité d'un tel modèle de dépistage à atteindre les populations qui ne se font pas ou peu dépister. Pour les mêmes raisons, il apparaît difficile de définir *a priori* les circonstances correspondant à cet objectif.

L'utilisation des TDR devrait ainsi être favorisée sous la forme de projets, dès lors que ces derniers reposent sur des hypothèses documentées par leurs promoteurs, et qu'une démarche d'évaluation systématique est prévue. Cette évaluation devra permettre de confirmer les bénéfices attendus du recours aux TDR dans les circonstances précises concernées par chaque type de projet et pour les populations cibles définies, à partir de critères adaptés aux objectifs poursuivis.

Différents critères pourraient être retenus en fonction des objectifs poursuivis et des populations cibles définies : acceptabilité, praticabilité des TDR, proportion de personnes n'ayant jamais été dépistées auparavant, proportion de personnes dépistées tardivement, orientation secondaire et prise en charge médicale des personnes dépistées positives (taux de réalisation de l'analyse de confirmation chez les personnes dépistées positives par le TDR, proportion de personnes diagnostiquées comme porteuses du VIH ayant effectivement

accès à une prise en charge médicale), modification des pratiques à risque (taux d'incidence des IST).

Les résultats de ces évaluations permettront de formuler des recommandations concernant ces circonstances d'utilisation des TDR en pratique courante en France.

► **Obtention d'un diagnostic rapide**

Le recours aux TDR peut également se révéler particulièrement adapté dans quatre circonstances d'urgence nécessitant qu'un diagnostic puisse être rapidement obtenu :

- accident professionnel d'exposition au sang, pour la détermination du statut sérologique du sujet source afin d'éclairer rapidement la décision de prescription d'un TPE ;
- accident d'exposition sexuelle, pour la détermination du statut sérologique des deux partenaires afin d'éclairer rapidement la décision de prescription d'un TPE ;
- accouchement chez les femmes enceintes dont le statut sérologique par rapport au VIH n'est pas connu ou chez les femmes enceintes ayant eu une exposition supposée au VIH depuis la réalisation du dernier test de dépistage au cours de la grossesse afin de pouvoir envisager une prise en charge thérapeutique immédiate adaptée et de réduire le risque de transmission mère-enfant ;
- urgence diagnostique devant la survenue d'une pathologie aiguë évocatrice du stade sida.

5.2 Selon quel format ?

La détermination du format du modèle de dépistage rapide le plus adapté découle très largement des objectifs poursuivis. Trois questions méritent à cet égard d'être examinées.

5.2.1 Quels TDR ?

Le choix des TDR qui pourraient être utilisés dans le cadre du modèle de dépistage rapide est naturellement guidé par les deux objectifs poursuivis de couverture de la population cible ou de rapidité d'intervention.

Si seul le marquage CE garantit le respect commun de performances considérées comme satisfaisantes (sensibilité diagnostique de 100 %, spécificité diagnostique supérieure ou égale à 99 % et sensibilité de séroconversion représentant l'état de l'art), les TDR disponibles sur le marché ne présentent pas tous la même praticabilité. Deux types d'éléments doivent en particulier être pris en compte : les caractéristiques techniques (déterminant notamment la simplicité de mise en œuvre et d'interprétation) et les types de prélèvements sur lesquels ils peuvent être réalisés.

En premier lieu, l'appréciation de la facilité d'utilisation d'un TDR repose sur l'examen des caractéristiques techniques du test. En particulier, il convient d'être attentif aux éléments suivants :

- nombre d'étapes nécessaires ;
- mode de préparation du réactif ;
- type d'équipement et matériel additionnel nécessaire ;
- température d'incubation ;
- conditions de conservation ;
- identification du matériel fourni dans le kit ;
- qualité de la notice d'instruction ;
- durée de réalisation.

Le mode de lecture des résultats détermine également la facilité d'interprétation et le risque d'erreurs, en particulier :

- définition d'un résultat positif (forme et intensité) ;
- définition d'un résultat invalide ;
- définition d'un résultat négatif ;

- durée de stabilité du résultat ;
- présence d'un contrôle interne de validation.

En second lieu, le type de prélèvements à partir desquels un test rapide peut être réalisé (sérum/plasma, sang capillaire, salive) conditionne également son utilisation et l'infrastructure qui doit lui être attachée. Ainsi la réalisation de TDR à partir d'échantillons plasmatiques ou sériques, dans la mesure où elle implique un prélèvement plus complexe et une préparation plus longue des échantillons, en limite l'utilisation à un cadre hospitalier disposant d'un laboratoire de biologie. La plus grande simplicité et la facilité d'utilisation des TDR à partir de prélèvements de sang capillaire ou de salive ouvrent la possibilité d'un dépistage rapide dans des structures décentralisées au plus près des populations cibles. Cependant, en raison de données de performance beaucoup moins nombreuses et d'une spécificité en retrait par rapport aux TDR sur sérum/plasma et sur sang total, il semble pertinent de réserver l'utilisation des TDR salivaires aux projets d'évaluation sus-cités.

5.2.2 Par qui ?

La réponse à la question de la désignation des personnes qui pourraient assurer la mise en œuvre des TDR est conditionnée là encore par les objectifs assignés au dépistage rapide mais également par les contraintes juridiques qui encadrent tout acte technique s'inscrivant dans un processus de prévention ou de soin en France.

L'utilisation des TDR dans des structures alternatives au plus près de la population cible soulève la question de la place des personnes qui n'auraient pas le statut de professionnel de santé dans le processus (volontaires associatifs, travailleurs sociaux, etc.). Le cadre légal actuel n'autorise le prélèvement sanguin ou salivaire qu'aux médecins et sages-femmes ou sur prescription et selon certaines modalités, aux infirmiers et personnels de laboratoires d'analyses de biologie médicale. Le rendu des résultats d'un examen biologique quel qu'il soit ne peut être réalisé que par un médecin.

L'implication de volontaires associatifs dans le processus nécessiterait donc une modification du cadre légal actuel.

5.2.3 Dans quelles structures ?

En fonction des objectifs retenus, l'utilisation des TDR peut s'envisager dans deux types de structures :

- des structures alternatives décentralisées au plus près de la population cible (structures associatives, unités mobiles, structures à bas seuil...) ;
- des structures d'offres de soins plus traditionnelles (services d'urgences, services hospitaliers, salles de naissance, CDAG, CIDDIST, permanences d'accès aux soins de santé, dispensaires antituberculeux, etc.).

Il s'agit dans le 1^{er} cas d'aller à la rencontre de la population cible et dans le 2^e cas de profiter d'occasions de contact avec le système de soins pour proposer un dépistage de l'infection par le VIH.

Les quatre circonstances d'urgence identifiées au paragraphe 5.1 impliquent la mise à disposition de TDR dans les laboratoires hospitaliers mais aussi directement dans les services cliniques (au niveau des salles de naissance et des unités d'hospitalisation), voire dans d'autres structures d'offres de soins intervenant dans la prise en charge des accidents d'exposition aux liquides biologiques.

Les structures traditionnelles d'offre de dépistage (CDAG, CIDDIST, etc.) peuvent constituer un terrain propice pour la mise en œuvre de projets d'évaluation de l'utilisation des TDR, notamment dans le cas où la proportion de personnes ne revenant pas chercher les résultats de leur test de dépistage est élevée.

5.3 Dans quelles conditions ?

Dès lors que les TDR sont des techniques unitaires à lecture subjective et qu'ils pourraient être réalisés en dehors du cadre contrôlé du laboratoire d'analyses médicales, leur mise en œuvre devrait s'accompagner de l'instauration d'un système d'assurance qualité afin de limiter tout risque d'erreur lors de la manipulation et de l'interprétation de ces tests et de garantir la qualité du résultat obtenu.

La structure générale d'un tel système est proposée dans le paragraphe ci-dessous. Sont également abordées les questions de l'algorithme de dépistage et de l'information devant accompagner la proposition de réalisation d'un TDR.

5.3.1 Structure générale d'un système d'assurance qualité pour le dépistage rapide

Les CDC ont produit en 2007 des recommandations très détaillées sur le sujet qui décrivent les éléments constitutifs d'un programme d'assurance qualité dans le cadre de l'utilisation des TDR et proposent des protocoles et « *check-lists* » à adapter à chaque structure de dépistage en fonction de ses caractéristiques propres (106).

Les 5 éléments clés du programme d'assurance qualité définis par les CDC sont les suivants (106) :

- les ressources devant être consacrées à l'établissement et au maintien du programme ;
- les habilitations, formation et processus d'évaluation des compétences du personnel utilisant les TDR ;
- le contrôle des processus avant, pendant et après réalisation du test rapide ;
- la gestion des documents ;
- la gestion des problèmes techniques et événements indésirables.

► Ressources

L'organisation d'un programme d'assurance qualité implique ainsi en premier lieu l'identification de la personne responsable de sa supervision, la rédaction de procédures concernant l'ensemble des processus à l'œuvre dans le cadre du dépistage rapide (consignes portant sur la réalisation du TDR à partir éventuellement des instructions fournies par le fabricant et procédures spécifiques à chaque site) et leur mise à disposition auprès du personnel.

► Formation et compétences

Le second champ du programme d'assurance qualité concerne le personnel utilisant les TDR. La vérification initiale des habilitations du personnel, la mise en œuvre d'un programme de formation et l'évaluation régulière des compétences et pratiques constituent des éléments essentiels permettant de garantir la validité et la fiabilité des résultats obtenus. En particulier la capacité de toute personne à mettre en œuvre, de façon satisfaisante, un TDR devrait être démontrée avant qu'elle ne soit autorisée à le réaliser et à en interpréter les résultats. Cette évaluation devrait porter sur toutes les tâches identifiées.

Tout individu en charge de la réalisation et de l'interprétation d'un TDR devrait rassembler certaines compétences. La mise à disposition de TDR devrait ainsi s'accompagner de programmes de formation à destination des personnes assurant leur mise en œuvre. Cette formation devrait porter en particulier sur :

- les principes généraux de fonctionnement des TDR et leur place dans la stratégie de dépistage ;
- les règles générales d'hygiène et de sécurité ;
- la réalisation du prélèvement ;
- la manipulation du kit et la gestion des différentes étapes de la procédure de réalisation du test ;
- l'importance de la réalisation de contrôles de qualité interne ;
- la lecture et l'interprétation des résultats ;

- le counseling pré et post-test ;
- le rôle de l'assurance qualité.

Elle devrait associer démonstration et exercices pratiques de manipulation.

► **Contrôle des processus**

Le contrôle des processus correspond à l'ensemble des activités et techniques mises en œuvre afin de s'assurer que les procédures de dépistage sont réalisées correctement, que l'environnement dans lequel elles s'inscrivent est approprié et que le TDR utilisé fonctionne de façon attendue afin de produire des résultats valides et fiables. Il doit porter sur l'ensemble des étapes avant, pendant et après la réalisation du test (cf. figure 4).

Figure 4. Les étapes du processus de dépistage rapide (tiré de (106))

Avant le test rapide	Pendant le test rapide	Après le test rapide
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vérifier quotidiennement les températures de conservation des kits et de la pièce ▪ Vérifier l'inventaire et les lots de kits ▪ Fournir une information adaptée sur le test de dépistage au consultant ▪ Préparer la zone de réalisation du test et identifier le test ▪ Réaliser les contrôles de qualité interne selon les instructions du fabricant et de la structure 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Respecter les précautions d'hygiène et de sécurité ▪ Prélever l'échantillon sanguin ou salivaire ▪ Réaliser le test ▪ Interpréter les résultats du test 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Documenter les résultats obtenus ▪ Rendre les résultats au consultant ▪ Recueillir, préparer et envoyer l'échantillon pour test de confirmation ou adresser le consultant pour suivi selon l'algorithme recommandé ▪ Nettoyer la zone de test et éliminer les déchets à risque infectieux selon les règles d'hygiène en vigueur ▪ Récupérer les résultats du test de confirmation ▪ Participer périodiquement à des évaluations externes de qualité

Parmi ces différentes étapes du processus de dépistage rapide, quatre d'entre elles méritent une attention particulière.

Mise en œuvre des contrôles de qualité interne

Dans le cadre des processus à respecter avant la réalisation d'un TDR, la mise en œuvre des contrôles de qualité interne se révèle particulièrement importante. Elle doit être envisagée dans les circonstances suivantes :

- par chaque nouvel opérateur avant d'utiliser un test rapide chez un nouveau consultant ;
- à l'ouverture d'un nouveau lot de kits ;
- à la réception d'un nouvel ensemble de lots ;
- si la température de la zone de réalisation du test sort des limites spécifiées par le fabricant ;
- à intervalles réguliers définis par la structure de dépistage.

Prise en compte des résultats du contrôle de validation du test

Par ailleurs, durant la réalisation du TDR, si le contrôle de validation du test ne produit pas le résultat attendu, le résultat du test doit être considéré comme invalide et ne doit pas être annoncé au consultant. Le TDR doit alors être répété. En cas d'obtention d'un nouveau résultat invalide, il convient d'inciter le patient à réaliser un test de dépistage ELISA combiné, selon le schéma habituel.

Remise des résultats

Le rendu du résultat doit se faire sous la forme « recherche positive / négative ». Une procédure standardisée devrait être envisagée concernant la transmission des résultats au patient sous forme écrite et signée (précisant le type de prélèvement effectué, la nature du test, le résultat et les réserves liées à ce résultat).

Organisation du réseau d'aval

Il convient enfin d'insister sur la nécessité absolue et l'importance d'un accès accéléré à un résultat de test de confirmation ainsi qu'à des services de soutien pour toutes les personnes qui recevront un résultat de dépistage positif. L'insertion de la structure assurant le dépistage rapide dans un réseau doit permettre d'éviter ou de limiter les défauts de suivi des personnes dépistées et de leur proposer une prise en charge adaptée.

► Gestion des documents

Un programme d'assurance qualité doit également se traduire par le recueil systématique d'informations et l'archivage d'un certain nombre de documents écrits : documentation des programmes de formation réalisés, fiches de suivi des températures, des résultats du contrôle de qualité interne, des résultats des TDR réalisés et des tests de confirmation.

► Suivi et gestion des événements indésirables

Enfin, des procédures de suivi d'indicateurs de qualité et de gestion des événements indésirables doivent être prévues et mises en place.

Les indicateurs de qualité suivants mériteraient d'être documentés :

- nombre de tests ou de matériels de contrôle de qualité interne ayant expiré avant utilisation ;
- nombre de jours pendant lesquels des tests ou des matériels de contrôle de qualité interne ont été conservés ou utilisés en dehors des températures spécifiées ;
- rythme de réalisation des procédures de contrôle de qualité interne ;
- fréquence des résultats invalides ou incorrects ;
- proportion de résultats négatifs et positifs ;
- proportion de résultats positifs confirmés.

Des procédures de gestion des événements indésirables devraient permettre de décider :

- le moment où il devient nécessaire d'arrêter une procédure de dépistage ;
- la façon de mettre en œuvre une action corrective ;
- les éléments d'information à recueillir ;
- les moyens nécessaires à la vérification de la disparition de l'événement indésirable.

5.3.2 Algorithme de dépistage

La réalisation d'un TDR doit s'inscrire dans le même algorithme de dépistage que celui défini précédemment pour le cas le plus général d'un test de dépistage de l'infection par le VIH. Cependant, il persiste un écart de performance en phase de séroconversion avec les tests ELISA les plus récents. Ainsi, les TDR évalués présentent une sensibilité de séroconversion légèrement inférieure ou équivalente à celle des tests ELISA de 3^e génération. Par ailleurs, aucun résultat de sensibilité de séroconversion n'est disponible dans la littérature pour des TDR réalisés sur sang total ou salive. Dans ces conditions, le groupe de travail a considéré que le délai entre l'exposition supposée au VIH et l'affirmation d'une séronégativité devait être maintenu à 3 mois dans le cas des TDR.

Un résultat négatif d'un TDR peut donc être considéré comme excluant une infection par le VIH, sauf en cas d'exposition récente datant de moins de 3 mois. Une nouvelle sérologie VIH devra alors être réalisée selon le schéma général défini. Il conviendra ainsi d'informer le consultant des performances légèrement en retrait des TDR par rapport aux tests ELISA combinés, tout particulièrement en cas d'exposition itérative ou d'exposition récente, et de

l'encourager à avoir ultérieurement recours, dans la mesure du possible, à un test ELISA combiné de dépistage.

Tout résultat positif du TDR devra faire l'objet d'une confirmation par un WB ou un IB (après prélèvement de sang veineux), selon le schéma habituel, afin d'éliminer un résultat faussement positif.

Enfin, en cas de résultat invalide (TDR ininterprétable), un test ELISA combiné devra être réalisé, selon l'algorithme général précédemment défini.

Par ailleurs, une étude récente attire l'attention sur l'intérêt de la répétition d'un test de confirmation, si possible sur échantillon sanguin veineux, en cas de test initial de confirmation discordant, notamment si ce dernier a été réalisé sur salive. Wesolowski *et al.* ont publié en 2008 une analyse complémentaire portant sur les données de surveillance post-mise sur le marché de l'OraQuick Advance dont l'objectif était d'explorer la réalisation d'un nouveau test de confirmation chez les sujets pour lesquels les résultats du test rapide et du test initial de confirmation étaient discordants (résultat positif du TDR et négatif ou indéterminé du test de confirmation) (189). Était considérée comme infectée toute personne pour laquelle était positif un WB réalisé par les CDC sur échantillon de confirmation initial ou répété ou un IB ou un WB réalisé par les laboratoires locaux sur échantillon de confirmation répété ou un test de détection de l'ARN VIH-1 réalisé par les CDC ou les laboratoires locaux sur échantillon de confirmation initial ou répété. Était considérée comme non infectée toute personne pour laquelle étaient négatifs un EIA sur échantillon de confirmation répété et un IB ou un WB sur échantillon de confirmation répété et un test de détection de l'ARN VIH-1 sur échantillon de confirmation initial ou répété.

Au total, parmi les 167 371 TDR réalisés dans 368 sites de dépistage aux États-Unis entre août 2004 et juin 2005 (dont 30 573 sur fluide oral), 172 (7 %) étaient positifs avec un test de confirmation négatif ou indéterminé (sur 2 589 positifs). Seuls 89 soit 52 % de ces sujets avec résultats discordants ont bénéficié d'un nouveau test de confirmation. Parmi ces derniers, 72 (81 %) ont été considérés comme non infectés et 17 (19 %) comme infectés. Le risque d'être classé définitivement comme infecté était plus élevé chez les sujets ayant un test de confirmation initial indéterminé (par rapport à ceux ayant un test de confirmation initial négatif) et chez ceux pour lesquels le test initial de confirmation avait été réalisé sur salive (plutôt que sur sérum).

Les résultats de cette étude conduisent donc à insister sur l'importance de l'encadrement de la réalisation du test de confirmation en cas de TDR positif. Il paraît pertinent de recommander l'utilisation comme technique de confirmation d'un WB ou IB sur sérum ou plasma, avec contrôle en cas de résultat négatif ou indéterminé.

5.3.3 Information du consultant

La mise en œuvre du dépistage rapide de l'infection par le VIH nécessite de modifier le counseling pré et post-test dès lors que la rapidité d'obtention des résultats entraîne une compression du temps disponible pour prodiguer ces conseils. Non seulement le format du counseling doit être révisé mais il convient également d'insister sur certains points particuliers concernant l'interprétation des résultats (en cas de résultat positif ou négatif du TDR). Des éléments de réflexion seront proposés dans le 2^e volet de ces recommandations en santé publique qui abordera de façon plus spécifique la question du counseling. Seule est évoquée ici l'information devant accompagner un TDR.

Ainsi en dehors des éléments d'information classiquement développés dans le cadre du counseling pré-test et dont l'objectif est de permettre un consentement éclairé au dépistage, toute personne bénéficiant d'un TDR devrait être informée que les résultats du test pourront lui être remis au cours de la même visite et surtout se voir expliquer la signification d'un résultat invalide, d'un résultat négatif, d'un résultat positif et la nécessité dans ce dernier cas d'un test de confirmation (avec prélèvement veineux dans une structure médicalisée).

Au moment de la remise des résultats du TDR, en cas de test négatif, le counseling post-test devrait être l'occasion d'inscrire le consultant dans un processus de prévention et de

réduction des risques. En s'effectuant sur un temps restreint mais continu, le counseling peut gagner en cohérence et retrouver une place essentielle dans l'acte de dépistage.

6 Conclusions et recommandations

Les présentes conclusions concernent la place des TDR dans les stratégies de dépistage et diagnostic biologique de l'infection par le VIH, à l'exclusion des autotests (pour lesquels le Comité consultatif national d'éthique et le Conseil national du sida ont publié des avis concordants en novembre et décembre 2004).

Il convient de distinguer, au sein de ces conclusions, celles qui relèvent de la recommandation et celles ayant valeur d'orientation, dans l'attente des résultats des expérimentations prévues en France.

Dans le cadre de ces conclusions, un TDR est défini comme un test unitaire, à lecture subjective, de réalisation simple et conçu pour donner un résultat dans un délai court lorsqu'il est pratiqué auprès du patient. Il peut être réalisé sur sang total, salive, sérum et plasma en fonction de la (des) matrice(s) revendiquée(s) par le fabricant pour son produit. Il permet la détection des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2.

Considérations préliminaires et principes généraux

Au vu de leurs performances actuelles, de leur acceptabilité et de leurs bénéfices potentiels, les TDR disponibles en 2008 sur le marché français et marqués CE constituent un outil complémentaire intéressant au modèle classique de dépistage reposant sur l'utilisation des tests ELISA, permettant de répondre à deux objectifs principaux :

- obtenir un diagnostic rapide dans certaines situations d'urgence afin de pouvoir mettre en œuvre une prise en charge adaptée ;
- faciliter l'accès à la connaissance du statut sérologique et aux possibilités de prise en charge préventive et thérapeutique de l'infection par le VIH pour certaines populations qui ne recourent pas ou insuffisamment au dispositif classique de dépistage.

À l'issue de l'analyse de la littérature et en accord avec le groupe de travail, des recommandations ont été élaborées concernant l'utilisation des TDR dans certaines situations d'urgences médicales.

En revanche, la difficulté de transposition des résultats des études menées principalement aux États-Unis, les limites de ces mêmes études et le manque de données épidémiologiques en France permettant de caractériser les populations cibles n'ont pas permis de formuler d'emblée des recommandations concernant le recours aux TDR dans la perspective d'une réduction des barrières au dépistage. Au vu de l'intérêt potentiel des TDR à faciliter l'accès au dépistage dans un cadre médicalisé et non médicalisé, des orientations sont proposées appelant à la mise en place de projets comportant une évaluation structurée afin de confirmer les bénéfices attendus dans le contexte français.

Quelles que soient les circonstances d'utilisation des TDR, deux principes généraux, énoncés dans le cadre traditionnel du dépistage de l'infection par le VIH, s'appliquent de la même façon aux TDR :

- 1) un TDR ne peut être effectué qu'avec le consentement éclairé de la personne à laquelle il est proposé⁷⁵ ;

⁷⁵ Sauf dans les cas d'urgence vitale dans lesquels la personne n'est pas en état de donner son consentement.

- 2) un TDR ne peut être réalisé que dans le respect des conditions générales d'utilisation qui font l'objet de recommandations spécifiques ci-après, en particulier qu'après la mise en place d'un système d'assurance qualité.

Recommandations concernant le recours aux TDR dans des situations d'urgences médicales

Le recours à un TDR sur sang total ou sur sérum/plasma (selon les conditions locales) par un professionnel de santé dans une structure d'offre de soins (service d'urgences médicales, unité d'hospitalisation, salle de naissance, etc.) peut être utile dans les situations d'urgences suivantes, après obtention du consentement éclairé de la personne concernée :

- *accident professionnel d'exposition au sang* : un TDR peut être proposé au patient source ;
- *accident d'exposition sexuelle* : un TDR peut être proposé aux deux partenaires aux urgences hospitalières ou dans le cadre des dispositifs intervenant dans la prise en charge des accidents d'exposition aux liquides biologiques ;
- *accouchement chez les femmes enceintes dont le statut sérologique par rapport au VIH n'est pas connu ou chez les femmes enceintes ayant eu une exposition supposée au VIH depuis la réalisation du dernier test de dépistage au cours de la grossesse* : un TDR peut être proposé à la femme enceinte ;
- *urgence diagnostique devant la survenue d'une pathologie aiguë évocatrice du stade sida* : un TDR peut être proposé au patient.

Dans tous ces cas, un test ELISA combiné devra être réalisé le plus rapidement possible quel que soit le résultat du TDR.

Orientations concernant l'utilisation des TDR chez les populations insuffisamment rejointes par le modèle classique de dépistage

L'utilisation des TDR peut être proposée dans l'objectif de :

- faciliter l'accès au dépistage des populations dont le recours au dispositif actuel est insuffisant par rapport à leur exposition au risque pour diverses raisons (notamment populations fuyant les institutions, marginalisées, hors du système de santé, populations sans droit ouvert à la sécurité sociale, etc.) ;
- améliorer l'accès aux résultats du dépistage.

Cette utilisation peut alors être envisagée dans des structures traditionnelles d'offre de dépistage (CDAG, CIDDIST, etc.) ou dans des structures alternatives ; le TDR peut être proposé sur sang total ou sur salive par des professionnels de santé et des personnes habilitées. Dans tous les cas, le recours aux TDR doit s'inscrire dans le cadre d'une démarche structurée d'évaluation.

L'utilisation des TDR devrait ainsi être favorisée dans le cadre de la mise en œuvre de projets. Ces projets devront reposer sur des hypothèses documentées par leurs promoteurs et prévoir une démarche d'évaluation systématique. Cette évaluation devra permettre de confirmer les bénéfices attendus du recours aux TDR dans les circonstances précises concernées par chaque type de projet et pour les populations cibles définies, à partir de critères adaptés aux objectifs poursuivis.

Les résultats de ces évaluations permettront de formuler des recommandations concernant ces circonstances d'utilisation des TDR en pratique courante en France.

Recommandations concernant les conditions générales d'utilisation des TDR

Mise en place d'un système d'assurance qualité

Dans tous les cas, l'utilisation des TDR devra s'accompagner de la mise en place d'un système d'assurance qualité afin de limiter tout risque d'erreur lors de la manipulation et de l'interprétation de ces tests et de garantir la qualité du résultat obtenu.

Ce système devra prévoir systématiquement :

- la vérification initiale des habilitations du personnel en charge de la réalisation des TDR et l'évaluation régulière de leurs compétences ;
- la mise en œuvre d'un programme de formation des personnes réalisant les TDR ;
- la mise en œuvre des contrôles de qualité interne des TDR ;
- la garantie de la traçabilité des TDR utilisés et des résultats ;
- l'accès à un réseau d'aval et à une prise en charge médicale pour toute personne qui recevrait un résultat de dépistage positif.

Chacun de ces éléments pourra être adapté en fonction des caractéristiques propres des structures de dépistage concernées.

La définition précise d'un cahier des charges concernant la mise en œuvre d'un système d'assurance qualité dans le cadre de l'utilisation des TDR devra faire l'objet d'une réflexion au sein d'un groupe de travail spécifique.

Le cadre légal actuel n'autorise le prélèvement sanguin ou salivaire qu'aux médecins et aux sages-femmes ou sur prescription et selon certaines modalités, aux infirmiers et personnels de laboratoires d'analyses de biologie médicale. L'utilisation des TDR dans des structures au plus près des populations visées par des non-professionnels de santé habilités (volontaires associatifs, travailleurs sociaux, etc.) ne peut être envisagée que dans le cadre des projets sus-cités.

Algorithme de dépistage rapide

L'interprétation des résultats du TDR doit tenir compte du contexte clinique et épidémiologique. Un résultat négatif du TDR peut être considéré comme excluant une infection par le VIH, sauf en cas d'exposition récente datant de moins de 3 mois. Dans cette dernière situation, une nouvelle sérologie VIH au moyen d'un test ELISA combiné devra alors être réalisée selon le schéma général défini dans les recommandations précédentes.

Tout résultat positif du TDR devra faire l'objet d'une confirmation par un WB ou un IB, selon le schéma défini dans les recommandations présentes, afin d'éliminer un résultat faussement positif.

En cas de résultat invalide (TDR ininterprétable), un test ELISA combiné devra être réalisé, selon l'algorithme général défini dans les recommandations précédentes.

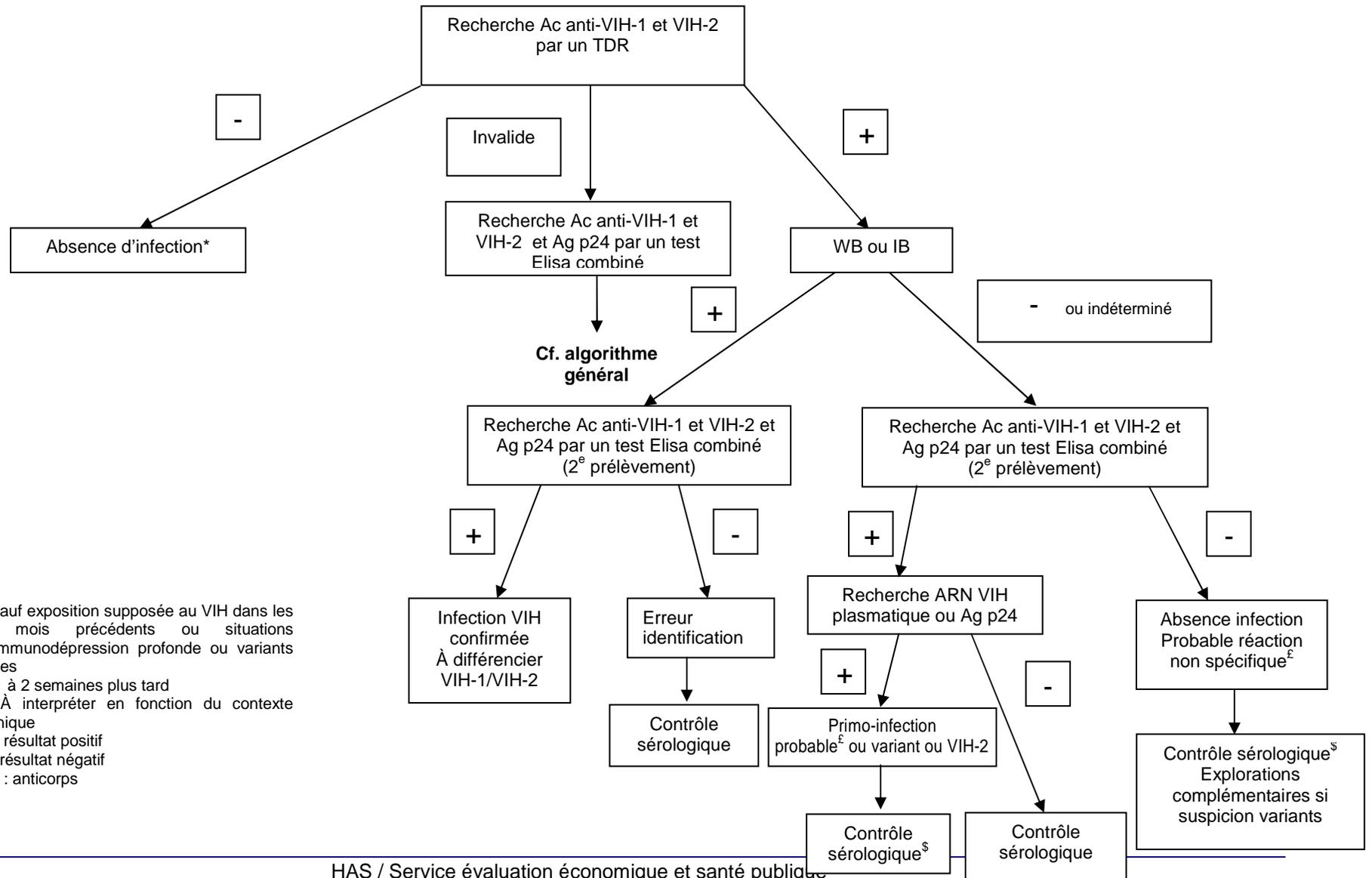
Remise des résultats d'un TDR

La remise du résultat doit se faire sous la forme « recherche positive/négative ». Une procédure standardisée devra être envisagée concernant la transmission des résultats au patient sous la forme d'un document écrit et signé (précisant le type de prélèvement effectué, la nature du test et sa dénomination, le résultat et les limites de ce résultat). Le résultat du test de dépistage et son interprétation devront être mentionnés.

Information

La mise en œuvre d'une information adaptée doit permettre dans tous les cas *a minima* de garantir le consentement éclairé au dépistage rapide et la compréhension par le consultant du processus de dépistage rapide. Toute personne bénéficiant d'un TDR devra en particulier être informée que les résultats du test pourront lui être remis au cours de la même visite et surtout se voir expliquer la signification d'un résultat négatif, d'un résultat invalide et d'un résultat positif et de la nécessité dans ce dernier cas d'un test de confirmation impliquant la réalisation d'un prélèvement sanguin dans une structure médicalisée.

**ALGORITHME DE DÉPISTAGE
CAS DES TDR
ADULTES ET ENFANTS DE PLUS DE 18 MOIS**



PERSPECTIVES ET PISTES DE RECHERCHE

Plusieurs pistes de recherche ont été identifiées :

- Évaluation de la performance de séroconversion des tests ELISA combinés sur des panels non commerciaux plus représentatifs de l'épidémiologie moléculaire du VIH en France ;
- Évaluation des performances des tests de détection de l'Ag p24 pour les variants majeurs VIH-2 et VIH-1 groupe O ;
- Évaluation de l'acceptabilité et de la praticabilité des TDR parmi les populations migrantes vivant en situation irrégulière dans les DFA ;
- Évaluation de la faisabilité d'un dépistage anonyme et gratuit par TDR sur des sites événementiels ;
- Évaluation de l'acceptabilité et de la praticabilité des TDR dans les unités de consultation et de soins ambulatoires.

Par ailleurs, il conviendra d'actualiser ces recommandations en fonction de la mise sur le marché de TDR combinés.

Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire

Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Stratégies de dépistage du VIH Recommandations			
Étape 1	(Diagnostic techniques and procedures! OU laboratory techniques and procedures! OU mass screening OU molecular diagnostic techniques! OU anonymous testing OU health policy! OU immunologic tests OU immunoassay! OU serologic tests! OU diagnostic tests, routine! OU disease notification OU screening OU mass screening OU screening test OU diagnosis measurement and analysis! OU laboratory diagnosis ! OU health care policy OU diagnostic procedure OU diagnostic test OU virus diagnosis OU serodiagnosis! OU laboratory test OU test? protocol?[titre et résumé] OU test? strateg? [titre et résumé] OU test? program? [titre et résumé] OU screening protocol? [titre et résumé] OU screening strateg? [titre et résumé] OU screening program? [titre et résumé]) OU (Acquired Immunodeficiency Syndrome/diagnosis. OU Acquired Immunodeficiency Syndrome/epidemiology. OU Acquired Immunodeficiency Syndrome/immunology. OU Acquired Immunodeficiency Syndrome/prevention and control.) OU (HIV/analysis. OU HIV/genetics. OU HIV/immunology. OU HIV/isolation and purification.) OU (HIV Antibodies/analysis. OU HIV Antibodies/blood. OU HIV Antibodies/diagnostic use. OU HIV Antibodies/immunology. OU HIV Antibodies/isolation and purification.) OU (HIV Infections/blood. OU HIV Infections/diagnosis. OU HIV Infections/epidemiology. OU HIV Infections/immunology. OU HIV Infections/prevention and control. OU HIV Infections/transmission. OU HIV Infections/virology.) OU HIV Seroprevalence. OU (HIV Seropositivity/blood. OU HIV Seropositivity/diagnosis. OU HIV Seropositivity/epidemiology. OU HIV Seropositivity/immunology. OU HIV Seropositivity/prevention and control. OU HIV Seropositivity/virology.) OU (HIV-1/analysis. OU HIV-1/classification. OU HIV-1/genetics. OU HIV-1/immunology. OU HIV-1/isolation and purification.) OU (HIV-2/analysis. OU HIV-2/classification. OU HIV-2/genetics. OU HIV-2/immunology. OU HIV-2/isolation and purification)	janvier 1995 – avril 2007	M ; E : 277

ET Étape 2	(HIV infections OU AIDS serodiagnosis OU HIV OU human immunodeficiency virus OU Acquired immune deficiency syndrome) OU (AIDS Serodiagnosis. OU Blotting, Western. OU Diagnostic Tests, Routine. OU Fluorescent Antibody Technique. OU Immunoenzyme Techniques. OU RNA, Viral/analysis. OU RNA, Viral/blood. OU RNA, Viral/diagnostic use. OU RNA, Viral/immunology OU Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction. OU Immunoblotting. OU Polymerase Chain Reaction. OU Nucleic Acid Amplification Techniques. OU Immunoassay. OU Immunologic Techniques. OU Laboratory Techniques and Procedures OU Mass Screening. OU Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. OU Serologic Tests/adverse effects. OU Serologic Tests/methods. OU Serologic Tests/standards. OU Serologic Tests/statistics and numerical data OU Reagent Kits, Diagnostic/analysis. OU Reagent Kits, Diagnostic/standards. OU Reagent Kits, Diagnostic/statistics and numerical data. OU Reagent Kits, Diagnostic/virology OU Diagnostic Techniques and Procedures. OU Molecular Diagnostic Techniques. OU Anonymous Testing. OU Immunologic Tests)	
ET Étape 3	(Guideline? OU Practice guideline OU Health planning guideline OU Recommendation [titre] OU Consensus development conference OU Consensus development conference, NIH OU Consensus conference [titre] OU Consensus statement [titre])	
Méta-analyses, revues de littérature		janvier 1995 – M ; E : 383 avril 2007
Étape 1 ÉT		
Étape 2 ÉT		
Étape 4	(Meta analysis OU Review literature OU Review OU Systematic review OU Review effectiveness)	
Études contrôlées randomisées		janvier 1995 – M ; E : 659 avril 2007
Étape 1 ÉT		
Étape 2 ÉT		
Étape 5	(Controlled clinical trial OU Randomized controlled trial OU Single-blind method OU Single blind procedure OU Double-blind method OU Double blind procedure OU Random allocation OU Cross-over studies OU Crossover procedure)	

Études de cohortes		janvier 1995 – M ; E : 421 avril 2007
Étape 1		
ÉT		
Étape 2		
ÉT		
Étape 6	(Comparative Study OU Cohort Studies OR Longitudinal Studies OU Follow-Up Studies OR Prospective Studies OU retrospective Studies)	
Études économiques		janvier 1995 – M ; E : 284 avril 2007
Étape 1		
ÉT		
Étape 2		
ÉT		
Étape 7	(Cost Allocation OU Cost-Benefit Analysis OU Costs and Cost Analysis OU Cost Control OU Cost Savings OU Cost of Illness OU Health Care Costs OU Economics OU economics [sous-titre])	
Littérature française		janvier 1995 – P : 58 avril 2007
Étape 8	(VIH OU virus de l'immunodéficience humaine OU syndrome de l'immunodéficience acquise)	
ET		
Étape 9	(Dépistage OU diagnostic OU test OU Centre de dépistage anonyme et gratuit OU CDAG OU centre de dépistage)	
Tests de dépistage « rapide » du VIH		janvier 1995 – M ; E : 84 avril 2007
Étape 10	((HIV infections OU AIDS serodiagnosis) ET (Rapid test? [titre et résumé] OU rapid diagnos? [titre et résumé] OU home test kit? [titre et résumé])	
ET		
Étape 11	(Rapid HIV test? [titre et résumé] OU HIV home test?[titre et résumé] OU rapid HIV diagnos? [titre et résumé])	
Dépistage du VIH et counseling		
Recommandations		janvier 1995 – M ; E : 36 avril 2007
Étape 12	(Counseling OU counseling [titre et résumé])	
ET		
Étape 13	(HIV infections OU AIDS serodiagnosis OU HIV OU human immunodeficiency virus OU Acquired immune deficiency syndrome)	
ET		
Étape 3		
Méta-analyses, revues de littérature		janvier 1995 – M ; E : 18 avril 2007
Étape 12		
ET		
Étape 13		
ET		
Étape 4		

Etudes contrôlées randomisées		janvier 1995 – M ; E : 11 avril 2007
Etape 12 ET		
Etape 13 ET		
Etape 5		
Etudes de cohortes		janvier 1995 – M ; E : 32 avril 2007
Etape 12 ET		
Etape 13 ET		
Etape 6		
Etudes économiques		janvier 1995 – M ; E : 43 avril 2007
Etape 12 ET		
Etape 13 ET		
Etape 7		
Littérature française		janvier 1995 – P : 43 avril 2007
Etape 8	(VIH OU virus de l'immunodéficience humaine OU syndrome de l'immunodéficience acquise)	
ET		
Etape 9	(43+43+32+11Counseling OU counseling)	
	Nombre total de références obtenues	2 349
	Nombre d'articles analysés	859
	Nombre d'articles cités	188

M : Medline ; E : Embase ; P : Pascal. Le signe ! signifie que le descripteur a été interrogé avec son arborescence, c'est-à-dire que tous ses termes spécifiques sont compris dans l'interrogation. Le signe ? notifie une troncature.

Annexe 2. Critères d'interprétation du Western blot VIH

Critères Anaes 2000 pour le VIH-1	Critères OMS pour le VIH-2
Positivité certaine Au minimum 2 Ac anti-env (anti-gp120 et anti-gp160) ET 1 Ac anti-gag ou anti-pol	Positivité Au minimum 2 Ac anti-env (gp140, gp105/125, gp36) ± bandes pol (p34, p53, p68) et bandes gag (p16, p26, p56)
Positivité probable a) 1 Ac anti-p24 ET 1 Ac anti-gp160 b) 2 Ac anti-env (anti-gp120 et anti-gp160)	Négativité Absence de toute bande spécifique du VIH-2
Profils à contrôler Ac anti-gp160 isolés Ac anti-p24 isolés (± anti-p55) Ac anti-p34 isolés (± anti-p24)	Profils à contrôler Autres profils
Négativité Ac anti-p17 Autres profils non considérés Aucun Ac	

Annexe 3. Evolution du nombre de laboratoires réalisant le dépistage des anticorps anti-VIH en France

On compte 2 565 laboratoires d'analyses de biologie médicale ayant effectué le dépistage des anticorps anti-VIH en décembre 2007. Ce nombre baisse régulièrement depuis plusieurs années : il y avait 2 939 laboratoires en 2003, 2831 en 2004, 2 753 en 2005 et 2 639 en 2006 (sur la base des laboratoires ayant répondu aux opérations du Contrôle national de qualité).

Tableau 25. Évolution de la répartition des techniques utilisées par les laboratoires par catégorie de test (données Afssaps).

	TDR	Tests combinés	Tests Ac seuls
2003	4	6	16
2004	4	9	17
2005	5	11	16
2006 (mai)	5	11	17
2006 (novembre)	5	11	15
2007 (avril)	7	10	15
2007 (décembre)	8	10	14

Tableau 26. Évolution de la répartition du nombre de tests réalisés par catégorie de test (données Afssaps).

	Nombre total d'analyses	TDR*	Tests combinés	Tests Ac seuls
2003	5 735	1 726 (30,1 %)	2 088 (36,4 %)	1 921 (33,5 %)
2004	5 551	1 495 (26,9 %)	2 313 (41,6 %)	1 743 (31,4 %)
2005	5 439	1 397 (25,7 %)	2 433 (44,7 %)	1 609 (29,6 %)
2006 (mai)	5 161	1 256 (24,3 %)	2 404 (46,6 %)	1 501 (29,1 %)
2006 (novembre)	5 182	1 219 (23,6 %)	2 419 (46,7 %)	1 544 (29,8 %)
2007 (avril)	5 078	1 204 (23,7 %)	2 396 (47,2 %)	1 478 (29,1 %)
2007 (décembre)	5 064	1 183 (23,4 %)	2 393 (47,3 %)	1 488 (29,4 %)

* Dont 1 test d'agglutination (environ 180 laboratoires utilisateurs)

Tableau 27. Evolution du nombre de laboratoires utilisant au moins un test combiné, au moins un test Ac seuls ou un TDR (données Afssaps).

	Nombre total d'analyses	TDR*	Tests combinés	Tests Ac seuls
2003	2 939	1 726 (58,7 %)	2 051 (77,8 %)	1 725 (58,7 %)
2004	2 831	1 495 (52,8 %)	2 221 (78,4 %)	1 628 (57,5 %)
2005	2 753	1 397 (50,7 %)	2 283 (82,9 %)	1 519 (55,2 %)
2006 (mai)	2 639	1 256 (47,6 %)	2 224 (84,3 %)	1 434 (54,3 %)
2006 (novembre)	2 640	1 219 (46,2 %)	2 227 (84,4 %)	1 458 (55,2 %)
2007 (avril)	2 590	1 204 (46,5 %)	2 203 (85,1 %)	1 420 (54,8 %)
2007 (décembre)	2 565	1 183 (46,1 %)	2 283 (89,0 %)	1 149 (44,8 %)

* Dont 1 test d'agglutination (environ 180 laboratoires utilisateurs)

Annexe 4. Facteurs de conversion utilisés

Tableau 27. Tableau de conversion des coûts publiés en fonction de l'IPC et de la PPA.

Pays (Monnaie)	Année des données	IPC* année des données	IPC 2007	croissance de l'IPC	PPA** France 2007	Facteur de conversion	coût publié	coût €2007
USA (\$)	2001	102,8	120,4	17,12 %	1,098	1,29	97	125
USA (\$)	2002	104,5	120,4	15,22 %	1,098	1,27	2 000	2 530
USA (\$)	2003	106,8	120,4	12,73 %	1,098	1,24	115,12	142
USA (\$)	2004	109,7	120,4	9,75 %	1,098	1,21	2 000	2 410
USA (\$)	2005	113,4	120,4	6,17 %	1,098	1,17	3 111	3 627
USA (\$)	2006	117,1	120,4	2,82 %	1,098	1,13	2 000	2 258
France (€)	1998	97,8	113,4	15,95 %	1	1,16	309 300	358 636
France (€)	2004	108	113,4	5,00 %	1	1,05	1 140	1 197

* Indice des prix à la consommation

** Parité de pouvoir d'achat

Références bibliographiques

1. Chou R, Hoyt Huffman L, Fu R, Smits AK, Korhuis PT. Screening for HIV: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;143(1):55-73.
2. Ministère de la Santé et des Solidarités, Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2006.
3. Girard PM, Katlama C, Pialoux G. VIH. Paris: Doin; 2007.
4. Barin F, Laperche S, Courouge AM. Diversité génétique des virus. Conséquences pour le dépistage et la prévention. *Transfus Clin Biol* 2000;7(5):472-8.
5. Apetrei C, Loussert-Ajaka I, Descamps D, Damond F, Saragosti S, Brun-Vezinet F, *et al.* Lack of screening test sensitivity during HIV-1 non-subtype B seroconversions. *AIDS* 1996;10(14):F57-F60.
6. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Stratégies du diagnostic biologique de l'infection due au VIH chez les sujets âgés de plus de 18 mois (à l'exclusion du dépistage sur les dons de sang et chez les donneurs d'organes ou de tissus). Recommandations pour la pratique clinique. Paris: Anaes; 2000.
7. Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997;102(5B):117-24.
8. Busch MP, Lee LLL, Satten GA, Henrard DR, Farzadegan H, Nelson KE, *et al.* Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995;35(2):91-7.
9. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, *et al.* Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003;17(13):1871-9.
10. Levy A, James D, Johnston KM, Hogg RS, Harrigan PR, Sobolev B, *et al.* The direct costs of HIV/AIDS care. *Lancet Infect Dis* 2006;6:171-77.
11. Yazdanpanah Y, Goldie SJ, Losina E, Weinstein MC, Lebrun T, Paltiel AD, *et al.* Lifetime cost of HIV care in France during the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002;7(4):257-66.
12. Weil A, Vallier N, Salanave B, Bourrel R, Cayla M, Suarez C, *et al.* Fréquence des trente affections de longue durée pour les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie en 2004. *Prat Organ Soins* 2006;37(3):173-88.
13. Institut de veille sanitaire, Bouillon k, Lert F, Michelot f, Schmaus a, Spire B, *et al.* Les patients vivant avec le VIH-sida dans les départements français d'Amérique : résultats de l'enquête ANRS-VESPA, 2003. Numéro thématique. Infection VIH-sida en France : vision d'ensemble et spécificités des départements français d'Amérique. *BEH* 2005;(46-47):240-2.
14. Institut de veille sanitaire, Desenclos JC, Costagliola D, Commenges D, Lellouch J. La prévalence de la séropositivité VIH en France. *BEH* 2005;11:41-4.
15. Institut de veille sanitaire. Lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles en France. 10 ans de surveillance, 1996-2005. Saint-Maurice: InVS; 2007.
16. Institut de veille sanitaire. Numéro thématique. L'infection à VIH/sida en France et en Europe. *BEH* 2007;46-47.
17. Institut de veille sanitaire, Larsen C, Pialoux G, Salamon D, Antona D, Piroth L, *et al.* Prévalence des co-infections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004. *BEH* 2005;23:109-12.
18. Lewden C, Chene C, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, *et al.* HIV infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(1):72-7.

19. Institut de veille sanitaire. Surveillance de l'infection à VIH-sida en France, 2005. BEH 2006;48:371-81.
20. Constantine N. HIV antibody assays 2006. <<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-02-02-01>> [consulté le 20-7-2007].
21. Constantine NT, Zink H. HIV testing technologies after two decades of evolution. Indian J Med Res 2005;121(4):519-38.
22. Branson BM. Point-of-care rapid tests for HIV antibodies. J Lab Med 2003;27(7-8):288-95.
23. Weber B. Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays. Expert Rev Mol Diagn 2006;6(3):399-411.
24. Dax EM, Arnott A. Advances in laboratory testing for HIV. Pathology 2004;36(6):551-60.
25. Heard M. Un nouveau paradigme en santé publique : droits individuels et VIH/sida. 25 ans d'action publique en France. [Thèse de doctorat en science politique]. Paris: Institut d'Études politiques de Paris; 2007.
26. De Cock KM, Johnson AM. From exceptionalism to normalisation: a reappraisal of attitudes and practice around HIV testing. BMJ 1998;316(7127):290-3.
27. Frieden TR, Das-Douglas M, Kellerman SE, Henning KJ. Applying public health principles to the HIV epidemic. N Engl J Med 2005;353(22):2397-402.
28. Rotheram-Borus MJ, Newman PA, Etzel MA. Effective detection of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;25(Suppl 2):S105-S114.
29. ONUSIDA. Conseil et VIH/SIDA. Actualisation. Genève: ONUSIDA; 1997.
30. Bouvet E, Le Vu S. Les CDAG et la prise en charge de l'infection par le VIH. Méd Sci 2004;20(12):1145-8.
31. Moreau C, Lydié N, Warszawski J, Bajos N. Activité sexuelle, IST, contraception : une situation stabilisée. In: Beck F, Guilbert P, Gautier A, éd. Baromètre santé 2005. Attitudes et comportements de santé. Saint-Denis: Inpes; 2007. p. 329-353.
32. Beck F, Guilbert P. Baromètre santé : un éclairage sur leur méthode et leur évolution. In: Beck F, Guilbert P, Gautier A, ed. Baromètre santé 2005. Attitudes et comportements de santé. Saint-Denis: Inpes; 2007. p.
33. Institut de veille sanitaire. Dépistage du VIH dans les populations et territoires prioritaires. BEH 2008;7-8:49-59.
34. Weinhardt LS, Carey MP, Johnson BT, Bickham NL. Effects of HIV counseling and testing on sexual risk behavior: a meta-analytic review of published research, 1985-1997. Am J Public Health 1999;89(9):1397-405.
35. Marks G, Crepaz N, Senterfitt JW, Janssen RS. Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States. Implications for HIV prevention programs. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39:446-53.
36. Conseil national du sida. Avis suivi de recommandations sur la politique de lutte contre l'épidémie d'infection à VIH en Guyane. Paris: CNS; 2008.
37. Galvan FH, Brooks RA, Leibowitz AA. Rapid HIV testing: issues in implementation. AIDS Patient care STDs 2004;18(1):15-8.
38. Lanoy E. Prise en charge tardive des sujets séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine. [Thèse de doctorat en santé publique]. Paris: université Pierre et Marie Curie; 2007.
39. Delpierre C, Cuzin L, Lauwers-Cances V, Marchou B, Lang T, Nadis Group. High-Risk groups for late diagnosis of HIV infection: a need for rethinking testing policy in the general population. AIDS Patient care STDs 2006;20(12):838-47.
40. Delpierre C, Dray-Spira R, Cuzin L, Marchou B, Massip P, Lang T, et al. Correlates of late HIV diagnosis: implications for testing policy. Int J STD AIDS 2007;18(5):312-7.
41. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Perbost I, Poizot-Martin I, Dupont C, et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. Antivir Ther 2007;12(1):89-96.
42. Institut de veille sanitaire, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites, Pour la recherche et l'information sociale et médicale, Calvez M. Le recours tardif aux soins des personnes séropositives pour le VIH.

Modalités d'accès et contextes socioculturels. Rapport final. Saint-Maurice: InVS; 2006.

43. Institut de veille sanitaire. Infections sexuellement transmissibles et VIH : les comportements à risque toujours d'actualité ! BEH 2006;25:177-84.

44. Agence nationale de recherches sur le sida, Institut de veille sanitaire. Enquête presse Gay 2004. Saint-Maurice: InVS; 2005.

45. Institut de veille sanitaire. Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France, étude InVS-ANRS Coquelicot, 2004. BEH 2006;33:244-7.

46. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Agence nationale de recherche sur le sida, Conseil régional d'Île-de-France, Beltzer N, Lagarde M, Wu-Zhou X, *et al.* Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France. Évolutions 1992- 1994- 1998- 2001- 2004. Saint-Denis: InPES; 2005.

47. Institut de veille sanitaire, Calvez M, Semaille c, Fierro F, Laporte A. Les personnes originaires d'Afrique subsaharienne en accès tardif aux soins pour le VIH : données de l'enquête Retard, France, novembre 2003 août 2004. BEH 2006;31:227-8.

48. Nacher M, El Guedj M, Vaz T, Nasser V, Randrianjohany A, Alvarez F, *et al.* Risk factors for late HIV diagnosis in French Guiana. AIDS 2005;19(7):727-9.

49. Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales, Observatoire régional de santé d'Île-de-France, Halfen S, Fenies K, Ung B, Gremy I. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida aux Antilles et en Guyane en 2004. Paris: ANRS; 2006.

50. Conseil national du sida. Rapport sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France. Suivi de recommandations, adopté lors de la séance plénière du 16 novembre 2006 sur proposition de la commission "Dépistage". Paris: CNS; 2006.

51. Beckwith CG, Flanigan TP, delRio C, Simmons E, Wing EJ, Carpenter CCJ, *et al.* It is time to implement routine, not risk-based, HIV testing. Clin Infect Dis 2005;40(7):1037-40.

52. Koo DJ, Begier EM, Henn MH, Sepkowitz KA, Kellerman SE. HIV counseling and testing: less targeting, more testing. Am J Public Health 2006;96(6):962-4.

53. UNAIDS, World Health Organization. UNAIDS/WHO Policy statement on HIV testing. Geneva: UNAIDS/WHO; 2004.

54. Organisation mondiale de la santé, ONUSIDA. Guide du conseil et du dépistage du VIH à l'initiative du soignant dans les établissements de santé. Genève: OMS; 2007.

55. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Guidelines for HIV Counseling, Testing, and Referral. Revised Recommendations for HIV Screening of Pregnant Women. MMWR 2001;50(RR-19).

56. Centers for Disease Control and Prevention. Advancing HIV Prevention: New Strategies for a Changing Epidemic. United States, 2003. MMWR 2003;52(15):329-32.

57. Centers for Disease Control and Prevention, Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, Jansen RS, Taylor AW, *et al.* Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR 2006;55(RR-14).

58. US Preventive Services Task Force. Screening for HIV: recommendation statement. Ann Intern Med 2005;143(1):32-7.

59. New York State Department of Health Aids Institute. Diagnostic, monitoring, and resistance tests for HIV. Clinical guidelines adults. New York: AIDS Institute; 2005.

60. Parry JV, Mortimer PP, Perry KR, Pillay D, Zuckerman M. Towards error-free HIV diagnosis: guidelines on laboratory practice. Commun Dis Public Health 2003;6(4):334-50.

61. Rogstad K, Palfreeman A, Rooney G, Hart GJ, Lowbury R, Mortimer P, *et al.* UK National Guidelines on HIV Testing 2006. Int J STD AIDS 2006;17(10):668-76.

62. British Association for Sexual Health and HIV, Ross J, Ison C, Carder C, Lewis D, Mercey D, *et al.* Sexually transmitted infections: UK national screening and testing guidelines. London: BASHH; 2006.

63. Medical Foundation for AIDS and Sexual Health. Recommended standards for NHS HIV services. London: MedFASH; 2003.
64. British HIV Association. Standards for HIV clinical care. London: BHIVA; 2007.
65. Medical Foundation for AIDS and Sexual Health. Recommended standards for sexual health services. London: MedFASH; 2005.
66. Agence de la santé publique du Canada. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement. ASPC; 2006.
67. Office fédéral de la santé publique. Concept Suisse de test VIH : récapitulatif actualisé du concept technique et du concept de laboratoire. Bull OFSP 2006;6(51):1022-35.
68. Nick S, Scheiblaue H. Sensitivities of CE-marked HIV, HCV and HBsAg assays. J Med Virol 2007;79:S59-S64.
69. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport du contrôle du marché des lots des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de détection des anticorps anti-VIH 1/2 (2003 à 2005). Saint-Denis: Afssaps; 2005.
70. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Ac anti-VIH (dépistage) ; Ac anti-VHC(dépistage) ; Ag HBs (dépistage et confirmation). Saint-Denis: Afssaps ; 2007.
71. Ly TD, Edlinger C, Vabret A. Contribution of combined detection assays of p24 antigen and anti-human immunodeficiency virus (HIV) antibodies in diagnosis of primary HIV infection by routine testing. J Clin Microbiol 2000;38(6):2459-61.
72. Bourlet T, Pretis C, Pillet S, Lesenechal M, Piche J, Pozzetto B. Comparative evaluation of the VIDAS HIV DUO Ultra assay for combined detection of HIV-1 antigen and antibodies to HIV. J Virol Methods 2005;127(2):165-7.
73. Laperche S, Maniez-Montreuil M, Couroucé AM. Les tests de dépistage combiné de l'antigène p24 et des anticorps anti-VIH dans l'infection précoce à VIH-1. Transfus Clin Biol 2000;7(Suppl 1):18s-24s.
74. Ly TD, Martin L, Daghfal D, Sandridge A, West D, Bristow R, *et al.* Seven human immunodeficiency virus (HIV) antigen-antibody combination assays: evaluation of HIV seroconversion sensitivity and subtype detection. J Clin Microbiol 2001;39(9):3122-8.
75. Ly TD, Laperche S, Brennan C, Vallari A, Ebel A, Hunt J, *et al.* Evaluation of the sensitivity and specificity of six HIV combined p24 antigen and antibody assays. J Virol Methods 2004;122(2):185-94.
76. Ly TD, Ebel A, Faucher V, Fihman V, Laperche S. Could the new HIV combined p24 antigen and antibody assays replace p24 antigen specific assays? J Virol Methods 2007;143(1):86-94.
77. Brust S, Duttmann H, Feldner J, Gürtler L, Thorstensson R, Simon F. Shortening of the diagnostic window with a new combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/O screening test. J Virol Methods 2000;90(2):153-65.
78. Saville RD, Constantine NT, Cleghorn FR, Jack N, Bartholomew C, Edwards J, *et al.* Fourth generation enzyme-linked immunosorbent assay for the simultaneous detection of human immunodeficiency virus antigen and antibody. J Clin Microbiol 2001;39(7):2518-24.
79. Weber B, Gürtler L, Thorstensson R, Michl U, Mühlbacher A, Bürgisser P, *et al.* Multicenter evaluation of a new automated fourth-generation human immunodeficiency virus screening assay with a sensitive antigen detection module and high specificity. J Clin Microbiol 2002;40(6):1938-46.
80. Sickinger E, Stieler M, Kaufman B, Kapprell HP, West D, Sandridge A, *et al.* Multicenter evaluation of a new, automated enzyme-linked immunoassay for detection of human immunodeficiency virus-specific antibodies and antigen. J Clin Microbiol 2004;42(1):21-9.
81. Kwon JA, Yoon SY, Lee CK, Lim CS, Lee KN, Sung HJ, *et al.* Performance evaluation of three automated human immunodeficiency virus antigen-antibody combination immunoassays. J Virol Methods 2006;133(1):20-6.
82. Ly TD, Laperche S, Couroucé AM. Early detection of human immunodeficiency virus infection using third- and fourth-generation screening assays. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20(2):104-10.

83. Laperche S, Ly TD. Performances des tests de dépistage de l'infection par le VIH en 2001. *Ann Biol Clin* 2002;60(3):307-15.
84. Yerly S, Simon F, Perrin L. Diagnostic précoce des primo-infections VIH : utilisation d'un test de dépistage combiné (antigène p24 et anticorps anti-VIH). *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:319-22.
85. Weber B, Berger A, Rabenau H, Doerr HW. Evaluation of a new combined antigen and antibody human immunodeficiency virus screening assay, VIDAS HIV DUO Ultra. *J Clin Microbiol* 2002;40(4):1420-6.
86. Pasquier C, Sandres-Sauné K, Mansuy JM, Puissant B, Viraben R, Spenato N, *et al.* Virological exploration of individuals with discordant HIV screening tests. *J Clin Virol* 2004;30(3):218-23.
87. Costagliola D, Damond F, Palmer P, Rouzioux C, Brun-Vezinet F. One or two ELISA tests on the first serum sample for initial diagnosis of HIV-1 infection? [à paraître]. *AIDS* 2008.
88. Centers for Disease Control and Prevention. Testing for antibodies to human immunodeficiency virus type 2 in the United States. *MMWR* 1996;41(RR12):1-9.
89. Organisation mondiale de la santé. Critères proposés par l'OMS pour l'interprétation des résultats de la sérologie VIH-1, VIH-2 et HTLV-I/HTLV-II par immunotransfert. *Rev Epidémiol Hebdo* 1990;65:281-8.
90. Royal College of Physicians. HIV testing for patients attending general medical services. London: RCP; 2005.
91. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2001;50(RR-11):1-52.
92. Centers for Disease Control and Prevention, Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, Heneine W, Ross CS. Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2005;54(RR-09).
93. Centers for Disease Control and Prevention, Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, Auerbach JD, Veronese F, *et al.* Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States. *MMWR* 2005;54(RR-02):1-20.
94. Department of Health, Expert advisory group on AIDS. HIV Post-exposure prophylaxis. Guidance from the UK chief medical officers'. London: DH; 2004.
95. Fisher M, Benn P, Evans B, Pozniak A, Jones M, MacLean S, *et al.* BASHH Guideline. UK Guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *Int J STD AIDS* 2006;17:81-92.
96. Australian Government Department of Health and Ageing. National guidelines for post-exposure prophylaxis after non-occupational exposure to HIV. Commonwealth of Australia; 2006.
97. Office fédéral de la santé publique. Recommandation en matière de prophylaxie post-exposition en dehors du milieu médical : mise à jour 2006. *Bull OFSP* 2006;6(36):712-5.
98. Office fédéral de la santé publique, Zysset F, Kammerlander R, Francioli P, Colombo C, Ruef C, *et al.* Prise en charge du personnel de santé après accident exposant au sang ou à d'autre liquides biologiques (AES). Mise à jour 2007 des recommandations. *Bull OFSP* 2007;7(31):543-55.
99. Adalid-Peralta L, Grangeot-Keros L, Rudent A, Ngo-Giang-Huong N, Krzysiek R, Goujard C, *et al.* Impact of highly active antiretroviral therapy on the maturation of anti-HIV-1 antibodies during primary HIV-1 infection. *Hiv Med* 2006;7(8):514-9.
100. Kassutto S, Johnston MN, Rosenberg ES. Incomplete HIV type 1 antibody evolution and seroreversion in acutely infected individuals treated with early antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40(6):868-73.
101. Terzi R, Niero F, Iemoli E, Capetti A, Coen M, Rizzardini G. Late HIV seroconversion after non-occupational postexposure prophylaxis against HIV with concomitant hepatitis C virus seroconversion. *AIDS* 2007;21(2):262-3.
102. Desquilbet L, Goujard C, Rouzioux C, Sinet M, Deveau C, Chaix ML, *et al.* Does transient HAART during primary HIV-1

infection lower the virological set-point? *AIDS* 2004;18(18):2361-9.

103. Harrigan PR, Whaley M, Montaner JS. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13(8):F59-F62.

104. Killian MS, Norris PJ, Rawal BD, Lebedeva M, Hecht F, Levy JA, *et al.* The effects of early antiretroviral therapy and its discontinuation on the HIV-specific antibody response. *Aids Res Hum Retroviruses* 2006;22(7):640-7.

105. Agency for Healthcare Research and Quality. Screening for human immunodeficiency virus in adolescents and adults. Rockville: AHRQ; 2005.

106. Centers for Disease Control and Prevention. Quality assurance guidelines for testing using rapid HIV antibody tests waived under the clinical laboratory improvement amendments of 1988. Atlanta: CDC; 2007.

107. Centers for Disease Control and Prevention. Rapid HIV antibody testing during labor and delivery for women of unknown HIV status. A practical guide and model protocol. Atlanta: CDC; 2004.

108. National Academy of Clinical Biochemistry, Nichols J. Laboratory medicine practice guidelines. Evidence based practice for point of care testing. Washington: NACB; 2006.

109. Centers for Disease Control and Prevention. Advancing HIV prevention: interim technical guidance for selected interventions. Atlanta: CDC; 2003.

110. Centers for Disease Control and Prevention. Supplemental testing for confirmation of reactive oral fluid rapid HIV antibody tests/. *MMWR* 2005;54(50):1287-8.

111. Centers for Disease Control and Prevention. Protocol for rapid test intervention session. Respect 2: Single session counseling protocol: Rapid test. Atlanta: CDC; 1999.

112. British Association for Sexual Health and HIV. BASHH clinical governance committee. Guidance on the appropriate use of HIV point of care tests. London: BASHH; 2006.

113. Agence de la santé publique du Canada. Dépistage du VIH dans les points de service à

l'aide de trousse de dépistage rapide : guide pour les professionnels de la santé. *Relevé Maladies Transmissibles Canada* 2000;26(7):49-64.

114. Agence de la santé publique du Canada. Dépistage du VIH dans les points de service à l'aide de trousse de dépistage rapide : guide à l'intention des professionnels de la santé [Supplément]. *Relevé Maladies Transmissibles Canada* 2007;33S2:1-23.

115. Société canadienne de pédiatrie, Robinson JL. Le dépistage du VIH pendant la grossesse. *Paediatr Child Health* 2008;13(3):227-30.

116. Australian Federation of Aids Organisations. Rapid testing for HIV. Preliminary discussion document. Newton: AFAO; 2004.

117. Office fédéral de la santé publique. Recommandations de l'OFSP sur le conseil et le dépistage volontaire du VIH (VCT) au moyen d'un test VIH rapide dans les centres de dépistage. Berne: OFSP; 2007.

118. World Health Organization, UNAIDS. Operational characteristics of commercially available assays to determine antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 in human sera. Report 11. Geneva: WHO/UNAIDS; 1999.

119. World Health Organization, UNAIDS. HIV assays: operational characteristics (phase1). Report 12 simple/rapid tests whole blood specimens. Geneva: WHO/UNAIDS; 2002.

120. World Health Organization, UNAIDS. HIV assays: operational characteristics (phase1). Report 14 simple/rapid tests. Geneva: WHO/UNAIDS; 2004.

121. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Contrôle de lot ponctuel en laboratoire. Mise à jour du 2 mai 2008. Saint-Denis: Afssaps; 2008.

122. Giles RE, Perry KR, Parry JV. Simple/rapid test devices for anti-HIV screening: do they come up to the mark? *J Med Virol* 1999;59(1):104-9.

123. Palmer CJ, Dubon JM, Koenig E, Perez E, Ager A, Jayaweera D, *et al.* Field evaluation of the Determine rapid human immunodeficiency virus diagnostic test in

Honduras and the Dominican Republic. *J Clin Microbiol* 1999;37(11):3698-700.

124. Koblavi-Dème S, Maurice C, Yavo D, Sibailly TS, N'guessan K, Kamelan-Tano Y, *et al.* Sensitivity and specificity of human immunodeficiency virus rapid serologic assays and testing algorithms in an antenatal clinic in Abidjan, Ivory Coast. *J Clin Microbiol* 2001;39(5):1808-12.

125. Aidoo S, Ampofo WK, Brandful JAM, Nuvor SV, Ansah JK, Nii-Trebi N, *et al.* Suitability of a rapid immunochromatographic test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus in Ghana, West Africa. *J Clin Microbiol* 2001;39(7):2572-5.

126. Beelaert G, Vercauteren G, Fransen K, Mangelschots M, De Rooy M, Garcia-Ribas S, *et al.* Comparative evaluation of eight commercial enzyme linked immunosorbent assays and 14 simple assays for detection of antibodies to HIV. *J Virol Methods* 2002;105(2):197-206.

127. Reynolds SJ, Ndongala LM, Luo CC, Mwandagalirwa K, Losoma AJ, Mwamba KJ, *et al.* Evaluation of a rapid test for the detection of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 and 2 in the setting of multiple transmitted viral subtypes. *Int J STD AIDS* 2002;13(3):171-3.

128. Holguín A. Evaluation of three rapid tests for detection of antibodies to HIV-1 non-B subtypes. *J Virol Methods* 2004;115(1):105-7.

129. Aghokeng AF, Ewane L, Awazi B, Nanfack A, Delaporte E, Peeters M, *et al.* Evaluation of four simple/rapid assays and two fourth-generation ELISAs for the identification of HIV infection on a serum panel representing the HIV-1 group M genetic diversity in Cameroon. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37(5):1632-40.

130. van den Berk GEL, Frissen PH, Regez RM, Rietra PJGM. Evaluation of the rapid immunoassay determine HIV 1/2 for detection of antibodies to human immunodeficiency virus types 1 and 2. *J Clin Microbiol* 2003;41(8):3868-9.

131. Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, Cohen MH, Maupin R, Nesheim S, *et al.* Rapid HIV-1 testing during labor. A multicenter study. *JAMA* 2004;292(2):219-23.

132. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, Chaix ML, Burgard M, Bequet L, *et al.* Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. *J Clin Microbiol* 2004;42(9):4147-53.

133. Ferreira OC, Ferreira C, Riedel M, Visinoni Widolin MR, Barbosa-Júnior A, HIV Rapid Test Study Group. Evaluation of rapid tests for anti-HIV detection in Brazil. *AIDS* 2005;19(Suppl 4):S70-5.

134. Delaney KP, Branson BM, Uniyal A, Kerndt PR, Keenan PA, Jafa K, *et al.* Performance of an oral fluid rapid HIV-1/2 test: experience from four CDC studies. *AIDS* 2006;20(12):1655-60.

135. Wesolowski LG, MacKellar DA, Facente SN, Dowling T, Ethridge SF, Zhu JH, *et al.* Post-marketing surveillance of OraQuick whole blood and oral fluid rapid HIV testing. *AIDS* 2006;20(12):1661-6.

136. Jafa K, Patel P, MacKellar DA, Sullivan PS, Delaney KP, Sides TL, *et al.* Investigation of false positive results with an oral fluid rapid HIV-1/2 antibody test. *PLoS ONE* 2007;2(1):e185.

137. Hutchinson AB, Branson BM, Kim A, Farnham PG. A meta-analysis of the effectiveness of alternative HIV counseling and testing methods to increase knowledge of HIV status. *AIDS* 2006;20(12):1597-604.

138. Johnston Roberts K, Grusky O, Swanson AN. Outcomes of blood and oral fluid rapid HIV testing: a literature review, 2000-2006. *AIDS Patient care STDs* 2007;21(9):621-37.

139. Pai NP, Tulskey JP, Cohan D, Colford JM, Reingold AL. Rapid point-of-care HIV testing in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health* 2007;12(2):162-73.

140. Metcalf CA, Douglas JM, Malotte CK, Cross H, Dillon BA, Paul SM, *et al.* Relative efficacy of prevention counseling with rapid and standard HIV testing: a randomized, controlled trial (RESPECT-2). *Sex Transm Dis* 2005;32(2):130-8.

141. Spielberg F, Branson BM, Goldbaum GM, Lockhart D, Kurth A, Rossini A, *et al.* Choosing HIV Counseling and Testing Strategies for

- Outreach Settings. A Randomized Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(3):348-55.
142. Forsyth BWC, Barringer SR, Walls TA, Landry ML, Ferguson D, Tinghitella TJ, *et al.* Rapid HIV testing of women in labor. Too long a delay. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(2):151-4.
143. Lyss SB, Branson BM, Kroc KA, Couture EF, Newman DR, Weinstein RA. Detecting unsuspected HIV infection with a rapid whole-blood HIV test in an urban emergency department. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(4):435-42.
144. Lubelchek R, Kroc K, Hota B, Sharief R, Muppudi U, Pulvirenti J, *et al.* The role of rapid vs conventional human immunodeficiency virus testing for inpatients: effects on quality of care. *Arch Intern Med* 2005;165(17):1956-60.
145. Liang TS, Erbeling E, Jacob CA, Wicker H, Christmyer C, Brunson S, *et al.* Rapid HIV testing of clients of a mobile STD/HIV clinic. *AIDS Patient care STDs* 2005;19(4):253-7.
146. Aaron E, Levine AB, Monahan K, Biondo CP. A rapid HIV testing program for labor and delivery in an inner-city teaching hospital. *AIDS Read* 2006;16(1):22-37.
147. Kelen GD, Shahan JB, Quinn TC. Emergency department-based HIV screening and counseling: experience with rapid and standard serologic testing. *Ann Emerg Med* 1999;33(2):147-55.
148. San Antonio-Gaddy M, Richardson-Moore A, Burstein GR, Newman DR, Branson BM, Birkhead GS. Rapid HIV antibody testing in the New York State Anonymous HIV Counseling and Testing Program. Experience from the field. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(4):446-50.
149. Kassler WJ, Dillon BA, Haley C, Jones WK, Goldman A. On-site, rapid HIV testing with same-day results and counseling. *AIDS* 1997;11(8):1045-51.
150. Puro V, Francisci D, Sighinolfi L, Civljak R, Belfiori B, Deparis P, *et al.* Benefits of a rapid HIV test for evaluation of the source patient after occupational exposure of healthcare workers. *J Hosp Infect* 2004;57(2):179-82.
151. Landrum ML, Wilson CH, Perri LP, Hannibal SL, O'Connell RJ. Usefulness of a rapid human immunodeficiency virus-1 antibody test for the management of occupational exposure to blood and body fluid. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(9):768-74.
152. Jamieson DJ, Cohen MH, Maupin R, Nesheim S, Danner SP, Lampe MA, *et al.* Rapid human immunodeficiency virus-1 testing on labor and delivery in 17 US hospitals: the MIRIAD experience. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(3 Suppl):S72-S82.
153. Kallenborn JC, Price TG, Carrico R, Davidson AB. Emergency department management of occupational exposures: cost analysis of rapid HIV test. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(5):289-93.
154. Machado AA, Martinez R, Haikal AA, Rodrigues da Silva MC. Advantages of the rapid HIV-1 test in occupational accidents with potentially contaminated material among health workers. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2001;43(4):199-201.
155. Doyle NM, Levison JE, Gardner MO. Rapid HIV versus enzyme-linked immunosorbent assay screening in a low-risk Mexican American population presenting in labor: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 2):1280-5.
156. Ekwueme DU, Pinkerton SD, Holtgrave DR, Branson BM. Cost comparison of three HIV counseling and testing technologies. *Am J Prev Med* 2003;25(2):112-21.
157. Granade TC, Parekh BS, Phillips SK, McDougal JS. Performance of the OraQuick[®] and Hema-Strip[®] rapid HIV antibody detection assays by non-laboratorians. *J Clin Virol* 2004;30(3):229-32.
158. Dietz CA, Ablah E, Reznik D, Robbins DK. Patients' attitudes about rapid oral HIV screening in an urban, free dental clinic. *AIDS Patient care STDs* 2008;22(3):203-10.
159. Beckwith CG, Atunah-Jay S, Cohen J, Macalino G, Poshkus M, Rich JD, *et al.* Feasibility and acceptability of rapid HIV testing in jail. *AIDS Patient care STDs* 2007;21(1):41-7.
160. Buchér JB, Thomas KM, Guzman D, Riley E, N Dela C, Bangsberg DR. Community-based rapid HIV testing in homeless and

marginally housed adults in San Francisco. *Hiv Med* 2007;8(1):28-31.

161. Smith LV, Rudy ET, Javanbakht M, Uniyal A, Sy LS, Horton T, *et al.* Client satisfaction with rapid HIV testing: comparison between an urban sexually transmitted disease clinic and a community-based testing center. *AIDS Patient care STDs* 2006;20(10):693-700.

162. Wurcel A, Zaman T, Zhen S, Stone D. Acceptance of HIV antibody testing among inpatients and outpatients at a public health hospital: a study of rapid versus standard testing. *AIDS Patient care STDs* 2005;19(8):499-505.

163. Kendrick SR, Kroc KA, Couture E, Weinstein RA. Comparison of point-of-care rapid HIV testing in three clinical venues. *AIDS* 2004;18(16):2208-10.

164. Greensides DR, Berkelman R, Lansky A, Sullivan PS. Alternative HIV testing methods among populations at high risk for HIV infection. *Public Health Rep* 2003;118(6):531-9.

165. Peralta L, Constantine N, Griffin Deeds B, Martin L, Ghalib K. Evaluation of youth preferences for rapid and innovative human immunodeficiency virus antibody tests. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(7):838-43.

166. Skolnik HS, Phillips KA, Binson D, Dilley JW. Deciding where and how to be tested for HIV: what matters most? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27(3):292-300.

167. Stokes SHM, McMaster P, Ismail KMK. Acceptability of perinatal rapid point-of-care HIV testing in an area of low HIV prevalence in the UK. *Arch Dis Child* 2007;92(6):505-8.

168. Prost A, Chopin M, McOwan A, Elam G, Dodds J, Macdonald N, *et al.* "There is such a thing as asking for trouble": taking rapid HIV testing to gay venues is fraught with challenges. *Sex Transm Infect* 2007;83(3):185-8.

169. Spielberg F, Critchlow C, Vittinghoff E, Coletti AS, Sheppard H, Mayer KH, *et al.* Home collection for frequent HIV testing: acceptability of oral fluids, dried blood spots and telephone results. *HIV Early Detection Study Group. AIDS* 2000;14(12):1819-28.

170. Frank AP, Wandell MG, Headings MD, Conant MA, Woody GE, Michel C. Anonymous

HIV testing using home collection and telemedicine counseling. A multicenter evaluation. *Arch Intern Med* 1997;157(3):309-14.

171. Branson BM. Home sample collection tests for HIV infection. *JAMA* 1998;280(19):1699-701.

172. Colfax GN, Lehman JS, Bindman AB, Vittinghoff E, Vranizan K, Fleming PL, *et al.* What happened to home HIV test collection kits? Intent to use kits, actual use, and barriers to use among persons at risk for HIV infection. *AIDS care* 2002;14(5):675-82.

173. Lee VJ, Tan SC, Earnest A, Seong PS, Tan HH, Leo YS. User acceptability and feasibility of self-testing with HIV rapid tests. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(4):449-53.

174. Réseau juridique canadien VIH-SIDA, Elliot R, Jürgens R. Dépistage rapide du VIH aux points de services : questions juridiques et éthiques. Toronto: RJC; 2000.

175. Réseau juridique canadien VIH-SIDA. L'évolution de la technologie et des politiques relatives au test du VIH au Canada. Toronto: RJC; 2007.

176. Direction déléguée à la gestion et à l'organisation des soins, Direction de l'offre de soins, Département des produits de santé, Caisse nationale d'assurance maladie des salariés. Références juridiques. Biologie médicale. Paris: Cnamts; 2007.

177. Walensky RP, Paltiel AD. Rapid HIV testing at home: does it solve a problem or create one? *Ann Intern Med* 2006;145(6):459-62.

178. Wright AA, Katz IT. Home testing for HIV. *N Engl J Med* 2006;354(5):437-40.

179. Campbell S, Klein R. Home testing to detect human immunodeficiency virus: boon or bane? *J Clin Microbiol* 2006;44(10):3473-6.

180. Frith L. HIV self-testing: a time to revise current policy. *Lancet* 2007;369(9557):243-5.

181. Conseil national du sida. 9 décembre 2004. Note valant avis sur la commercialisation des autotests VIH 2004. <http://www.cns.sante.fr/hlm/avis/depistage/09_12_04/fr_1_b.htm> [consulté le 31-5-2007].

182. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis n°86. Problèmes posés par la commercialisation d'autotests permettant le dépistage de l'infection VIH et le diagnostic de maladies génétiques. Paris: CCNE; 2004.

183. Spielberg F, Levine RO, Weaver M. Self-testing for HIV: a new option for HIV prevention? *Lancet Infect Dis* 2004;4(10):640-6.

184. Centers for Disease Control and Prevention. Rapid HIV test distribution United States, 2003-2005. *MMWR* 2006;55(24):673-95.

185. Centers for Disease Control and Prevention. Rapid HIV testing in emergency departments: three U.S. sites, January 2005-March 2006. *JAMA* 2007;298(4):395-8.

186. Centers for Disease Control and Prevention. Rapid HIV testing in outreach and other community settings: United States, 2004-2006. *MMWR* 2007;56(47):1233-7.

187. National Alliance of State & Territorial AIDS Directors. Rapid HIV Testing assessment. Washington: NASTAD; 2006.

188. Ehrenkranz PD, Ahn CJ, Metlay JP, Camargo CA, Holmes WC, Rothman R. Availability of rapid human immunodeficiency virus testing in academic emergency departments. *Acad Emerg Med* 2008;15(2):144-50.

189. Wesolowski LG, MacKellar DA, Ethridge SF, Zhu JH, Owen SM, Sullivan PS, *et al.* Repeat confirmatory testing for persons with discordant whole blood and oral fluid rapid HIV test results: findings from post marketing surveillance. *PLoS ONE* 2008;3(2):e1524.

Participants

L'équipe

Ce travail a été coordonné dans le service évaluation économique et santé publique par le Dr Olivier SCEMAMA et par Mme Anne-Isabelle POULLIÉ, sous la direction de Mme Catherine RUMEAU-PICHON.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par M. Aurélien DANCOISNE, documentaliste, et Mme Laurence FRIGÈRE, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été réalisé par Mme Sabrina MISSOUR.

Sociétés savantes, associations professionnelles et institutions

Les sociétés savantes, associations professionnelles et institutions suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- ACT UP-PARIS
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
- Aides
- Association des épidémiologistes de langue française (Adelf)
- Collège des économistes de la santé (CES)
- Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT)
- Collège français de médecine générale (CFMG)
- Collège national des généralistes enseignants (CNGE)
- Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF)
- Collège national des sages-femmes (CNSF)
- Comité consultatif national d'éthique des sciences de la vie et de la santé (CCNE)
- Conseil national du sida (CNS)
- Fédération nationale des associations de sages-femmes (FNASF)
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes)
- Institut national de la transfusion sanguine (INTS)
- Institut de veille sanitaire (InVS)
- Sida Info Service (SIS)
- Société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG)
- Société de pathologies infectieuses de langue française (SPILF)
- Société française d'immunologie (SFI)
- Société française de biologie clinique (SFBC)
- Société française de documentation et de recherche en médecine générale (SFDRMG)
- Société française de lutte contre le sida (SFLS)
- Société française de médecine générale (SFMG)
- Société française de microbiologie (SFM)
- Société française de santé publique (SFSP)
- Société française de transfusion sanguine (SFTS)
- Société nationale française de médecine interne (SNFMI)

Groupe de travail

Pr Francis BARIN, virologue, responsable du CNR du VIH, Tours
Mme Nathalie BELTZER, Chargée d'étude – ORS Île-de-France, Paris
Dr Éric BILLAUD, infectiologue, Nantes
Pr Élisabeth BOUVET-KOSKAS, infectiologue, Paris
Dr Philippe DHOTTE, médecin généraliste, CIDAG du Figuier, Paris
Dr Marie-Hélène EL GHOZZI, biologiste, Rungis
Dr Agnès GAUTHERET-DEJEAN, virologue, Paris
Mme Fabienne HUARD, sage-femme – Collège national des sages-femmes, Saint-Germain-en-Laye
M. Éric LAFORGERIE, ingénieur - Afssaps, Saint-Denis
Dr Syria LAPERCHÉ, biologiste - chef d'unité (INTS), Paris
M. Jean-Marie LE GALL, intervenant communautaire (AIDES), Pantin
M. Stéphane LE VU, épidémiologiste (InVS), Saint-Maurice
Dr Françoise MOREAU, pharmacienne biologiste, Paris
Dr Michel OHAYON, médecin généraliste Sida Info Service, Paris
Dr Francis POISSON, chef d'unité - Afssaps, Saint-Denis
Dr Emmanuel RICARD, médecin en santé publique (SFSP), Vandœuvre-lès-Nancy
Dr Caroline SEMAILLE, épidémiologiste (InVS), Saint-Maurice
Pr Didier SICARD, infectiologue, président d'honneur du CCNE, Paris
Pr François SIMON, virologue, Paris
Mme Cécile VAUGELADE, adjointe au chef de département surveillance du marché à l'Afssaps, Saint-Denis
Pr Yazdan YAZDANPANAHI, infectiologue, Tourcoing

Groupe de lecture

- Dr Georges AÏM, biologiste, Paris
Pr Patrice ANDRÉ, virologue, Lyon
Pr Laurent ANDREOLETTI, biologiste, Reims
Dr Philippe ARSAC, médecine interne, Orléans
Mme Béatrice BABY, sage-femme, Beauvais
Mme Marlène BERTEAU-MEVEL, sage-femme, Saumur
Dr François BISSUEL, infectiologue CDAG, Saint-Martin (Guadeloupe)
Dr François BLANCHECOTTE, biologiste, Joué-lès-Tours
Dr Bénédicte BONNET, infectiologue, Nantes
Dr François BOURDILLON, médecin de santé publique, Conseil national du sida, Paris
Pr Françoise BRUN-VÉZINET, Conseil national du sida, virologue, Paris
Dr André CABIÉ, maladies infectieuses et tropicales, Fort-de-France (Martinique)
Dr Fabienne CASTANO, médecin généraliste, Paris
Dr Jean-Pierre CLAVEL, biologiste médical, Nogent-sur-Marne
Dr Jacqueline COTTALORDA, virologue, Nice
Dr Benoît CUILLERIER, biologiste, Montargis
Dr Catherine DELAMARE, virologue, Metz
Pr Pierre-Marie GIRARD, infectiologue, Paris
Dr Isabelle GRÉMY, épidémiologiste, Paris
Dr Patrick GUADAGNIN, dermatologue, Tours
Dr Philippe HALFON, biologiste, Marseille
Mme Mélanie HEARD, Haute Autorité de Santé, Saint-Denis
Dr Georges KREPLAK, biologiste, Paris
Dr Anne-Françoise KUHN, biologiste Cnamts, Paris
Dr Denis LACOSTE, infectiologue, Bordeaux
Dr Pascale LECLERCQ, Infectiologue, Grenoble
Pr Jean-Jacques LEFRERE, virologue, Paris
Dr Michèle MANIEZ-MONTREUIL, virologue, Lille
Dr Francis MARION, médecin généraliste, Grenoble
M. Mathieu MARTINEZ, sage-femme DE, Montpellier
Pr Thierry MAY, maladies infectieuses et tropicales, Vandœuvre-lès-Nancy
Dr Régis MISSONNIER, médecin généraliste, Paris
Pr Philippe MORLAT, médecine interne, Bordeaux
Dr Gérard MULLER, médecin généraliste CDAG, Paris
Dr Mathieu NACHER, dermatologue - vénérologue, Cayenne (Guyane)
Dr Isabelle PAGNIEZ, gynécologue, Lille
Dr Jean-Christophe PLANTIER, virologue, Rouen
Mme Marie PREAU, psychologie sociale de la santé, Paris
Pr Jacques REYNES, infectiologue, Montpellier
Pr Christine ROUZIUX, virologue, Paris
Dr Anne SIMON, médecine interne CDAG, Paris
Dr Dominique SPERANDEO, gynécologue médicale, Marseille
Dr Jean-Claude TARDY, virologue, Lyon
Pr Philippe VAN DE PERRE, bactériologiste - virologue, Montpellier
Dr Chantal VERNAY-VAISSE, dermatologue CDAG, Vitrolles

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des personnes citées ci-dessus ainsi que Mme Dominique COSTAGLIOLA, membre de la CEESP, pour sa relecture attentive de l'argumentaire et des recommandations.