



**HAL**  
open science

# L'application d'algorithmes de décision et l'utilisation de tests rapides permettent-elles d'optimiser le dépistage et la prévention de l'hépatite B ?

Julie Bottero

## ► To cite this version:

Julie Bottero. L'application d'algorithmes de décision et l'utilisation de tests rapides permettent-elles d'optimiser le dépistage et la prévention de l'hépatite B ?. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. NNT : 2014PA066213 . tel-01084093

**HAL Id: tel-01084093**

**<https://theses.hal.science/tel-01084093>**

Submitted on 18 Nov 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

**Spécialité : Epidémiologie Clinique**

**ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS :  
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE**

Présentée par

**Mme Julie BOTTERO**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

Sujet de la thèse :

**L'APPLICATION D'ALGORITHMES DE DECISION ET L'UTILISATION DE  
TESTS RAPIDES PERMETTENT-ELLES D'OPTIMISER LE DEPISTAGE ET LA  
PREVENTION DE L'HEPATITE B ?**

Soutenue le 17 septembre 2014

Devant le jury composé de :

**Mme Karine LACOMBE, Directeur de thèse**

**M. Jean-Claude DESENCLOS, Rapporteur**

**Mme Françoise ROUDOT-THORAVAL, Rapporteur**

**M. Daniel DHUMEAUX Examineur**

**M. Pierre-Marie GIRARD, Examineur**

**M. Laurence SERFATY, Examineur**

## Remerciements

*Chers Professeurs et membres du jury, je vous remercie très sincèrement d'avoir, par vos travaux, inspiré et enrichi ce mémoire, d'avoir accepté de m'apporter votre expertise pour l'évaluation de ce travail et pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury.*

*Je tiens en outre à remercier très chaleureusement l'ensemble des personnes impliquées dans le programme Optiscreen B et qui ont, par leur investissement et leur enthousiasme, permis à ce projet d'être un moment de recherche passionnant et productif. Je tiens ainsi tout particulièrement à remercier :*

- \* Les patients inclus, pour leur temps consacré et leur intérêt pour la recherche.*
- \* Les équipes médicales et paramédicales des centres participant et particulièrement Nicolas Boo (DASES, Mairie de Paris), Anne Collignon (Laboratoire St Marcel, Mairie de Paris), Gérard Muller et Cécile Charlois (CDAG de Belleville), Philippe Dhotte (CDAG du Figuier), Brigitte Varsat (Centre d'examen de santé CPAM, antenne rue du Maroc), Olivier Cha (PASS St Antoine), Marie-Dominique Pauti et Jean Nau (Médecins du Monde), Odile Picard (CDAG St Antoine), Pauline Campa (Consultation voyage St Antoine), Benjamin Silbermann (UCSA de la Maison d'arrêt de la Santé) et Marc Bary (Centre Croix-Rouge Moulin Joly). Un grand merci pour votre active collaboration et pour nous avoir si bien accueilli parmi vous.*
- \* Les attachés de recherche clinique : Farid Djoumad, Samia Hicham, Julie Lamarque, Judith Leblanc, Lara Lhotellier, Christelle Pauleau, Manuela Sebire, et les stagiaires : Manon Chaine, Emeline Dubief, Jessica Lacoste et Amandine Quach. Mille mercis pour la motivation, le sérieux et la bonne humeur dont vous avez fait preuve au quotidien et qui ont fortement contribué à la réussite de ce projet.*
- \* Frédéric Chau et Frédéric Fotré du centre de gestion de l'unité Inserm U 707 pour votre soutien technique si sympathique.*
- \* Hayette Rougier, chef de projet hors pair. Merci infiniment pour ton dynamisme rigoureux, ta gentillesse et toute l'énergie que tu as mis en œuvre pour conduire ce projet.*

- \* *Anders Boyd. « Thank you so much » pour le soutien statistique et linguistique et l'émulation intellectuelle de tous les jours.*
- \* *Maud Lemoine, pour ton expertise clinique, ta disponibilité et tes enseignements.*
- \* *Joel Gozlan, pour ton expertise virologique et ton implication majeure.*
- \* *Fabrice Carrat, pour vos précieux conseils méthodologiques.*
- \* *Pierre-Marie Girard, pour votre soutien bienveillant dès le démarrage de ce projet et pour m'avoir donné les moyens de conjuguer activité clinique et activité de recherche.*
- \* *Karine Lacombe. pour m'avoir proposé ce sujet passionnant, pour ton encadrement stimulant et structurant et pour la confiance que tu m'as témoignée.*

*Je tiens à remercier également*

- \* *Christine Larsen (InVS) et Christine Jestin (Inpes) qui m'ont fait part de leur grande connaissance du sujet et des travaux préalablement menés.*

*et*

- \* *Anis, pour ton extraordinaire collaboration familiale et domestique et les nombreuses séances vespérales de « brainstorming et debriefing ».*

*Je remercie enfin vivement l'ANRS et les laboratoires Gilead et Roche qui ont, par leur soutien financier, permis la réalisation de ce projet.*

---

## COMMUNICATIONS REALISEES DANS LE CADRE DU TRAVAIL DE THESE :

### ✓ Publications

- Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Lemoine M, Carrat F, et al. (2013) Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France. **J Hepatol** 58: 473-478.
- Bottero J, Boyd A, Lemoine M, Carrat F, Gozlan J, et al. (2014) Current state of and needs for hepatitis B screening: results of a large screening study in a low-prevalent, metropolitan region. **PLoS One** 9: e92266.
- Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Carrat F, Lemoine M, et al. (2014). Effectiveness of HBV rapid tests towards linkage to care. Results of a randomized, multicenter study. **Submitted**

### ✓ Communications orales en tant qu'orateur

#### 2013

- **ADELFF-SFSP** (Association des Epidémiologistes de Langue Française – Société Française de santé Publique)
  - Pratiques de vaccination post-dépistage Hépatite B
  - Opportunités manquées de dépistage du VHB: résultats d'une grande campagne de dépistage, Ile de France 2011.
- **Journée Nationale de lutte contre les hépatites B et C**, 30 mai 2013. Comment améliorer le dépistage des hépatites : évolution des stratégies, cibles, outils ?
- **EASL, The International Liver Congress**. Testing for Hepatitis B Virus (HBV) alone does not increase vaccine coverage in non-immunized persons.

#### 2012

- **Séminaire de recherche ANRS**. Stratégies de dépistage du VHB : performances et impacts sur la prise en charge des personnes infectées ou non immunisées. Etude Optiscreen B.
- **EASL, The International Liver Congress**.
  - Missed opportunities for HBV screening: results of a large screening campaign in the community, France 2011
  - Performance of rapid tests for detection of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and anti hepatitis B surface antibody (anti-HBsAb) in a large cohort, France.
- **AFRAVIH. 6ème Conférence Francophone VIH/SIDA**. Genève, 2012.
  - Opportunités manquées de dépistage du VHB : résultats d'une grande campagne de dépistage, France 2011
  - Performances de tests rapides de détection de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBs, France

### ✓ Posters

#### 2014

- **JNI** (Journées Nationales d'Infectiologie). Bottero J et al. L'utilisation de tests d'orientation diagnostique VIH, VHB, VHC améliore la prise en charge (Poster présenté à l'oral)
- **EASL**. Bottero J et al. Effectiveness of HBV rapid tests in involvement of care. Results of a randomized, multicenter study.
- **AFRAVIH**. Présentation clinique des patients infectés par l'hépatite B au moment du dépistage, Paris 2010-2013. Kelly M, Dutasta F, Girard PM, Lacombe K, Bottero J

#### 2013

- **AFFEF** (Association Française pour l'Etude du Foie). Larsen C, Bottero J et al. Algorithme décisionnel de dépistage de l'antigène HBs pour améliorer le dépistage en France.
- **JNI**. Bottero J et al. Pratiques de vaccination post-dépistage Hépatite B.

#### 2012

- **JNI**. Bottero J et al. Dépistage communautaire du VHB avec tests rapides AgHBs et AchHBs : étude prospective sur 4000 personnes vivant en France.

# SOMMAIRE

<b>RESUME</b> .....	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION : ETAT DES LIEUX DU DEPISTAGE DE L'HEPATITE B EN FRANCE EN 2009</b> .....	<b>10</b>
<b>MISE EN PLACE DU PROGRAMME OPTISCREEN B</b> .....	<b>14</b>
PHASE I .....	15
<i>Résumé du protocole</i> .....	15
<i>Principaux éléments de méthodologie</i> .....	17
PHASE II .....	25
<i>Résumé du protocole</i> .....	25
<i>Principaux éléments de méthodologie</i> .....	27
PHASE III .....	35
<i>Résumé du protocole</i> .....	35
<i>Principaux éléments de méthodologie</i> .....	37
<b>RESULTATS</b> .....	<b>41</b>
RESULTATS GENERAUX .....	41
PERFORMANCES ET IMPACT DES PRATIQUES ACTUELLES ET DES RECOMMANDATIONS DE DEPISTAGE DU VHB .....	43
<i>Performances des pratiques actuelles et des recommandations nord-américaines de dépistage du VHB</i> .....	43
<i>Evaluation de l'état d'avancement de la maladie hépatique des patients infectés et statut des personnes ayant des anticorps anti-HBc isolés</i> .....	53
PERFORMANCES ET IMPACT EN PRATIQUE DES TESTS RAPIDES VHB .....	56
<i>Performances des tests rapides AgHBs et Ac anti-HBs</i> .....	56
<i>Intérêt des tests rapides pour promouvoir le lien vers le soin</i> .....	64
<i>Intérêt en pratique de l'utilisation combinée des tests rapides VIH-VHB-VHC en population précaire migrante</i> .....	86
PRATIQUES DE VACCINATION POST-DEPISTAGE .....	89
<b>DISCUSSION/ PERSPECTIVES</b> .....	<b>92</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>95</b>

<b>ANNEXES</b> .....	<b>A-1</b>
ANNEXES DE LA PHASE I .....	A-1
<i>Protocole de la phase I (OSB I)</i> .....	A-2
<i>Qualification de l’AFFSAPS</i> .....	A-25
<i>Note, d’information</i> .....	A-29
<i>Formulaire de consentement</i> .....	A-33
<i>Questionnaire Médecin</i> .....	A-35
<i>Questionnaire Patient</i> .....	A-37
<i>Questionnaire de suivi des personnes non immunisées</i> .....	A-42
ANNEXES DE LA PHASE II .....	A-44
<i>Protocole de la phase II (OSB II)</i> .....	A-45
<i>Note, d’information</i> .....	A-75
<i>Formulaire de consentement</i> .....	A-79
<i>Questionnaire Patient</i> .....	A-81
ANNEXES DE LA PHASE III .....	A-87
<i>Protocole de la phase III (OSB III)</i> .....	A-88
<i>Note d’information affichée</i> .....	A-114
SITE INTERNET .....	A-119

## **ABBREVIATIONS UTILISEES**

AcHBc : Anticorps anti-HBc

AcHBs : Anticorps anti-HBs

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AgHBs : Antigène HBs

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AUC : Aire sous courbe ROC

CASO : Centre d'Accueil de Soins et d'Orientation

CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

CDAG : Consultation (ou centre) de Dépistage anonyme et Gratuit

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CE : Communauté Européenne

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CPP : Comité de Protection des Personnes

DIDMV : dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

EASL : European Association for the Study of the Liver

Inpes : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

MDM : Médecin Du Monde

PASS : Permanence d'Accès aux soins

PCR : Polymerase Chain Reaction

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

SMIT : Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

TROD : tests rapides d'orientation diagnostique

UCSA : Unité de consultation et de soins ambulatoires

VHB : virus de l'hépatite B

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPN: Valeur Prédicative Négative

VPP : Valeur Prédicative Positive

## **I. RESUME**

### ***Contexte***

En France, plus de la moitié des personnes infectées par le virus de l'hépatite B (VHB) ignore leur statut. Du fait d'une faible couverture vaccinale, ces personnes constituent un réservoir potentiel de transmission et ne bénéficient en outre pas d'une prise en charge médicale adaptée pouvant éviter l'évolution de leur maladie hépatique vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire. Cette situation s'explique en partie par des pratiques de dépistage insuffisamment mises en œuvre, notamment auprès des populations les plus à risque.

Dans ce contexte, l'utilisation d'algorithmes de dépistage et de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) pourrait permettre d'améliorer l'efficacité du dépistage du VHB. A ce jour, les TROD VHB ne sont utilisés que dans les pays à ressources limitées et peu d'études, indépendantes des fabricants de tests, attestent de leur performance.

### ***Objectifs de l'étude***

L'objectif principal de ce projet de recherche était d'évaluer l'intérêt de l'utilisation d'algorithmes de décision et de tests rapides pour optimiser le dépistage, la prise en charge et la prévention de l'hépatite B. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'état clinique des patients dépistés porteurs chroniques de l'hépatite B, de la couverture vaccinale des patients non immunisés contre l'hépatite B, du statut virologique et clinique des personnes porteuses d'un anticorps anti-HBc isolé et enfin l'évaluation médico-économique des stratégies de dépistage de l'hépatite B.

### ***Méthodologie et description générale de l'étude***

Pour répondre à ces objectifs, le programme Optiscreen B a été conçu en deux phases complémentaires. La phase I reposait sur un dépistage systématique de l'ensemble des personnes consultant dans des centres de santé dits « inclueurs ». Dans la phase II, seuls les sujets ayant une indication au dépistage de l'hépatite B ont été sélectionnés. Les participants à l'étude ont ensuite été randomisés en deux groupes : un premier groupe pour lequel le dépistage a été effectué de manière standard par test ELISA et un second groupe pour lequel, en parallèle du test ELISA, le dépistage a été effectué à l'aide de tests rapides permettant d'obtenir des premiers résultats immédiatement et d'orienter les participants vers une prise en charge adaptée dès la première consultation. Par la suite une troisième phase a été mise en œuvre, sur le modèle de la phase II, pour évaluer l'impact de l'utilisation en pratique de l'utilisation des tests rapides VHB combinés au tests rapides VHC et VIH, afin de promouvoir le dépistage de ces infections en population précaire à risque et favoriser l'accès aux soins des personnes infectées.

Pour les deux premières phases, les inclusions se sont déroulées dans des centres choisis de manière à représenter un panel varié des différents lieux de santé ayant des missions de dépistage, de prévention et/ou de vaccination. La 3<sup>ème</sup> phase s'est déroulée au centre d'accueil, de soins et d'orientation de Médecins du Monde à Paris.

## ***Principaux résultats***

Au total 4000 sujets ont été inclus de fin septembre 2010 à fin août 2011 lors de la phase I, 1000 sujets ont été inclus de fin février 2012 à début juillet 2012 lors de la phase II et 327 entre février et juin 2013 lors de la phase III.

Les principaux résultats de ce programme d'étude sont les suivants :

- Les pratiques actuelles de dépistage sont à l'origine d'occasions manquées de dépistage, principalement du fait d'une sous-estimation du facteur de risque d'exposition au VHB lié au pays de naissance ;
- L'application des recommandations Nord-américaines de dépistage pourrait largement diminuer la part des personnes infectées ignorant leur statut (sensibilité élevée) mais au prix de très nombreux dépistages de personnes non infectées (faible spécificité).
- 16% des personnes dépistées ont une indication à un traitement antiviral dans les mois suivants le dépistage.
- 100% des personnes ayant des anticorps anti-HBc isolés avaient une charge virale VHB indétectable.
- Les tests rapides AgHBs évalués ont une sensibilité comprise entre 90.5 et 96.5% et une spécificité supérieure à 99%. Les faux négatifs concernent essentiellement les patients à titre d'antigène HBs (AgHBs) et charge virale VHB faibles, au stade de portage chronique inactif. Les taux de discordances inter-lecteurs sont très faibles, compris entre 0.15 et 0.36%.
- Le test Anticorps anti-HBs (AcHBs) QuickProfile™, seul test de détection des anticorps anti-HBs ayant pu être évalué, a une très bonne spécificité (Sp= 97.8%) mais une faible sensibilité (Se= 58.3%) ceci quel que soit le titre des anticorps anti-HBs.
- L'utilité en pratique des tests rapides VHB pour améliorer la prise en charge thérapeutique ou préventive des personnes dépistées n'a pas été établie en population générale non ciblée, ceci en partie du fait d'une faible prévalence d'infection et de la sensibilité insuffisante des TROD ACHBs.
- L'utilisation de TROD AgHBs couplés aux TROD VIH et VHC semble fortement améliorer la cascade de dépistage des personnes migrantes en situation de précarité sociale, à fort risque viral.
- Les pratiques vaccinales post-dépistage apparaissent extrêmement faibles et le plus souvent liées à l'inertie globale du système. Une réorganisation des procédures post-dépistage pourrait augmenter la couverture vaccinale des populations à risque.

## ***Perspectives***

Suite à ce travail, il est prévu de compléter les analyses en évaluant les connaissances des personnes dépistées et surtout de réaliser l'analyse médico-économique des différentes stratégies de dépistage évaluées dans ce programme de recherche.

## **II. INTRODUCTION :**

### **ETATS DES LIEUX DU DEPISTAGE DE L'HEPATITE B EN FRANCE EN 2009**

Avec plus de 280 000 porteurs chroniques de l'AgHBs (IC95 % : 179 730- 381 913) [1], 2500 nouveaux cas annuels d'hépatite B aiguë [2] et 1300 décès par an directement imputables aux complications de l'hépatite B chronique [3,4], l'infection par le VHB reste actuellement en France une maladie fréquente et potentiellement sévère, malgré l'existence d'une vaccination préventive et de moyens thérapeutiques de plus en plus efficaces..

Sur le plan de la prévention, la France se distingue par une faible couverture vaccinale en population générale (environ 30% en 2002-2003) comme chez les adolescents (43% en 2008-2009) [5], très nettement inférieure à celle observée par ailleurs en Europe ou en Amérique du Nord où les taux de couverture vaccinale dépassent les 70% en 2008 [6]. Parallèlement à cette faible couverture vaccinale, le dépistage semble lui aussi être insuffisamment réalisé. En effet, d'après les données de l'Enquête Nationale de Prévalence de 2004 [1], 55% des porteurs chroniques de l'hépatite B ignorent leur statut. Cette ignorance est à l'origine d'un retard à la prise en charge médicale, particulièrement préjudiciable pour 11% des personnes consultant pour la première fois en centre de référence et présentant d'emblée une fibrose avancée voire une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire [7]. Il est en outre à craindre que, comme pour le VIH [8] et pour l'hépatite C, le réservoir viral de cette épidémie cachée massive constitue le principal vecteur de transmission et donc de nouvelles contaminations [9].

Cette situation de sous-dépistage et de sous-vaccination s'explique par la conjonction entre, d'une part, une faible connaissance de la population vis-à-vis du VHB [10,11,12,13] et, d'autre part, une certaine sous-estimation par les médecins et les pouvoirs publics de l'impact sanitaire de l'hépatite B [14,15]. En effet, le niveau de connaissance de la population générale sur la maladie et ses modes de transmission est si faible que, pour la majorité des personnes interrogées lors de l'enquête menée par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) en 2009, l'hépatite B ne fait pas partie des préoccupations de santé, elle n'est pas spontanément identifiée comme une des maladies accessibles à une vaccination et très peu de participants, y compris les mères (pour lesquelles le dépistage est pourtant obligatoire pendant la

grossesse), ont déclaré avoir déjà bénéficié d'un dépistage de l'hépatite B [16]. De même, au sein de la Consultation de Dépistage anonyme et Gratuit (CDAG) de l'hôpital Bichat, seuls 15% des consultants se percevaient à risque pour le VHB alors que 70% d'entre eux présentaient des risques reconnus d'exposition au VHB [13].

Concernant les médecins, l'étude de Vignier et al. [16] atteste que l'hépatite B n'est pas perçue comme un enjeu de santé publique majeur. En conséquence, la majorité des médecins interrogés ne proposent pas spontanément la vaccination hépatite B si leur patient ne la leur demande pas. Par ailleurs, ils ne recherchent pas systématiquement les facteurs de risque d'hépatite B qui les conduiraient à proposer le dépistage dont les résultats sérologiques sont en outre ressentis comme difficilement interprétables.

Au niveau institutionnel, on observe une attitude ambivalente des autorités de santé concernant la vaccination qui est officiellement encouragée via les indications retenues dans le calendrier vaccinal [17], et l'absence de campagnes d'information d'envergure incitant au rattrapage vaccinal des adolescents notamment. Concernant le dépistage, on note l'absence, contrairement aux Etats-Unis [9] et en dehors de situations très particulières (femmes enceintes et personnels de santé), de recommandations nationales formelles encadrant sa réalisation, tant en ce qui concerne le choix des marqueurs à rechercher, que pour en préciser les indications (potentiellement différentes des indications de la vaccination). Il n'existe pas en outre de politique d'incitation au dépistage des populations à risque ou de la population générale, comme en témoigne la quasi-absence de campagnes d'information et le coût de la sérologie hépatite B laissé pour partie, contrairement au VIH et à l'hépatite C, à la charge des personnes souhaitant se faire dépister. De ce fait, les pratiques de dépistage, laissées à l'appréciation des cliniciens, semblent très variables d'un praticien à l'autre et d'un type de structure médicale à l'autre, voire même au sein de structures comparables. Ainsi par exemple, au sein des consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) de Paris, les taux notifiés de dépistage en 2008 sont variables allant de 30 à 75% des personnes testées pour le VHB [18].

Au total, si l'hépatite B est le parfait exemple de maladie pour lequel le dépistage est à encourager (maladie fréquente et sévère, évolution longue, efficacité d'une prise en

charge précoce, réduction possible de la transmission, test de dépistage fiable, peu invasif et peu coûteux, prévention vaccinale efficace) il semble que l'efficacité des pratiques de dépistage pour la prise en charge des porteurs chroniques de l'hépatite B et des personnes non immunisées ayant une indication à la vaccination, puisse et doive être améliorée. Cette perspective apparaît d'autant plus réaliste qu'elle bénéficie d'une conjoncture favorable entre l'adhésion de la population, l'accroissement des connaissances épidémiologiques et les avancées techniques. Ainsi, contrairement à ce qui avait été craint suite aux annonces concernant les effets secondaires potentiels du vaccin contre l'hépatite B, la majorité des personnes interrogées accepterait, en toute confiance vis-à-vis de leur médecin, le dépistage et la vaccination si ceux-ci leur étaient proposés [13,16]. Sur le plan épidémiologique, l'Enquête Nationale de Prévalence de 2004 a permis de collecter un grand nombre de données ayant permis, dans une population d'assurés sociaux, de compléter la connaissance des groupes à risque (en identifiant notamment l'indicateur de précarité social représenté par le fait d'être bénéficiaire d'une CMU complémentaire). A partir de ces données, il pourrait être possible de proposer un algorithme de décision permettant de clarifier les indications françaises de dépistage.

Enfin sur le plan technique, le développement de tests rapides VHB pourrait permettre de limiter les inconvénients liés à un rendu de résultat différé par rapport à la consultation de dépistage. Ces inconvénients, soulignés par le Conseil National du Sida [19], ont essentiellement trait au problème des personnes ne revenant pas chercher leur résultats. Ainsi une méta-analyse publiée en 2006 [20] avait montré que, même après avoir été recontactées (ce qui n'est pas réalisé de facto dans les CDAG), 21% des personnes dépistées séropositives ne revenaient pas chercher leur résultat quand le dépistage avait été fait en utilisant un test sérologique classique. Pour l'hépatite B, ce problème semble d'autant plus important que la préoccupation du consultant vis-à-vis de l'hépatite B passe souvent au second plan par rapport au VIH. A l'avenir, cette situation pourrait encore s'accroître avec la généralisation du dépistage du VIH par tests rapides. En effet il est à craindre que, pour les personnes dépistées séronégatives pour le VIH par test rapide, la seule motivation du rendu du résultat des sérologies hépatiques ne suffise pas à justifier une consultation différée [21]. En outre, le problème de rendu de résultat est d'autant plus aigu pour l'hépatite B que la connaissance du statut VHB est non seulement utile à la prise en charge des personnes porteuses chroniques de l'hépatite B mais également,

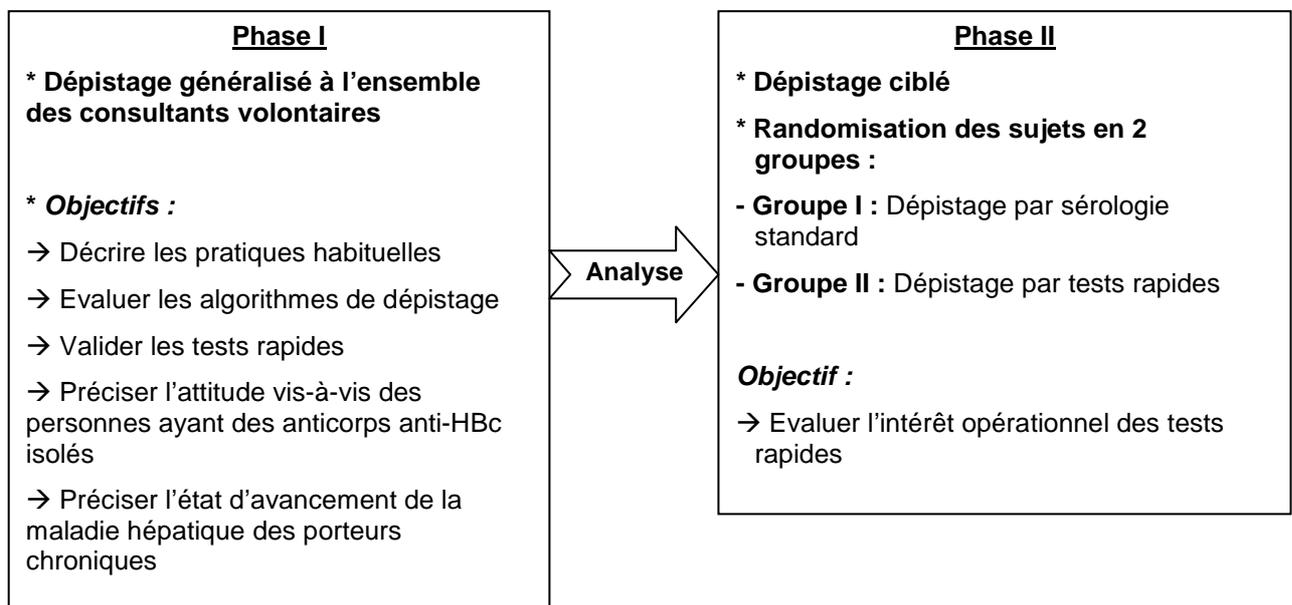
via la vaccination, à la prise en charge préventive des personnes non immunisées ayant des facteurs de risque de contamination par le VHB persistants. L'utilisation de tests rapides VHB pourrait alors permettre d'adapter au mieux, dès la première consultation, l'information (« counselling ») délivrée à la personne, en fonction de son statut VHB et ainsi de l'orienter vers une prise en charge thérapeutique ou préventive. A ce jour, les tests rapides VHB ne sont pas utilisés dans les pays occidentaux et bien qu'ils le soient de façon large en Asie et en Afrique, ils n'ont fait l'objet que de rares communications scientifiques attestant, de manière indépendante des producteurs, de leurs performances.

C'est dans ce contexte que, conformément aux recommandations des auteurs du « Plan National Hépatites 2009-2012 » [22] préconisant de créer les conditions d'un recours accru au dépistage des hépatites B et C et d'améliorer les pratiques de dépistage et de rendu des résultats, nous avons souhaité étudier, dans la population des personnes consultant en centre de prévention, de dépistage ou de soins, les performances de différentes stratégies de dépistage pour la prise en charge des personnes porteuses chroniques de l'Hépatite B et des personnes non immunisées ayant une indication à la vaccination. Ce programme de recherche visait en outre à préciser la conduite à tenir vis-à-vis des personnes porteuses d'anticorps anti-HBc isolés, à préciser les caractéristiques médicales des personnes dépistées porteuses chroniques de l'hépatite B et à estimer l'impact médico-économique des différentes stratégies de dépistage.

### III. MISE EN PLACE DU PROGRAMME OPTISCREEN B

Le programme Optiscreen B a été conçu pour s'organiser en deux phases complémentaires (Figure 1) : une première phase visant principalement à évaluer les pratiques de dépistage, les performances des algorithmes de décision et les performances intrinsèques des tests rapides VHB ; et une deuxième phase visant à évaluer l'intérêt opérationnel des tests rapides.

*Figure 1 : Schéma du programme de recherche*



Par la suite, une troisième phase d'étude visant à compléter l'évaluation menée au cours de la deuxième phase, a été mise en œuvre. Il s'agissait d'élargir l'évaluation de l'utilisation en pratique de tests rapides de dépistage de l'hépatite B à l'évaluation de l'impact des tests rapides dans une stratégie globale de dépistage des infections virales chroniques VIH, VHB et VHC. Cette phase III consistait, comme la phase II, en la réalisation d'une étude interventionnelle, randomisée et prospective.

## A. PHASE I

### 1. RESUME DU PROTOCOLE (Protocole –sans ses annexes- en Annexe I.1)

<b>Code étude</b>	OPTISCREEN B, Phase I (OSB I)
<b>Objectifs de l'étude</b>	<p><u>Objectifs principaux</u> : Evaluer les pratiques de dépistage, les performances des algorithmes de dépistage et les performances intrinsèques des tests rapides VHB</p> <p><u>Objectifs secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Evaluer l'état clinique des patients dépistés porteurs chroniques de l'hépatite B ;</li><li>- Evaluer la couverture vaccinale post-dépistage des patients non immunisés à risque ;</li><li>- Estimer la prévalence d'hépatite B occulte en cas d'anticorps anti-HBc isolé.</li></ul>
<b>Matériel d'étude</b>	<p><u>Algorithmes de dépistage</u> : Deux algorithmes de décision devaient être évalués :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- l'algorithme InVS déterminé à partir des résultats de l'enquête nationale de prévalence.</li><li>- les recommandations américaines de dépistage (CDC)</li></ul> <p><u>Les Tests rapides</u> : 4 tests rapides ont été évalués :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 3 tests de détection de l'antigène HBs (les tests Vikia<sup>®</sup>, QuickProfile<sup>™</sup> et Determine<sup>™</sup>),</li><li>- 1 test de détection des anticorps anti HBs (Quick Profile<sup>™</sup>).</li></ul>
<b>Critères d'évaluation</b>	<p><u>Critère d'évaluation principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Description des pratiques usuelles de dépistage</li><li>- Performance des algorithmes de dépistage : Sensibilité, spécificité, AUC</li><li>- Performance des tests rapides : Sensibilité, spécificité, AUC</li></ul> <p><u>Critères d'évaluation secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Évaluation de l'état clinique des patients dépistés porteurs chroniques de l'hépatite B</li><li>- Couverture vaccinale post-dépistage des patients non immunisés à risque</li><li>- Prévalence d'hépatite B occulte en cas d'anticorps anti-HBc isolé.</li></ul>
<b>Nombre de sujets</b>	4000 sujets
<b>Schéma d'étude</b>	Etude de soins courants, multicentrique et prospective.
<b>Critères d'inclusion</b>	<p>Tout adulte consultant en centre « inclueur » acceptant :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- de participer à l'étude</li><li>- que soit levé l'anonymat et donnant son accord pour être contacté par téléphone</li></ul>

<b>Critères de non-inclusion</b>	<p>Non satisfaction des critères d'inclusion.</p> <p>N.B. : la non-affiliation à un régime de sécurité sociale, la privation de liberté et le fait de ne pas parler français n'étaient pas des critères de non-inclusion.</p>
<b>Centres d'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 centres « inclueurs » <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 CDAG : Hôpital St-Antoine, 75012 ; Belleville, 75019 ; Figuier, 75004</li> <li>- Le centre de santé Volta, 75003 (Semaine de dépistage ciblé vers la population chinoise)</li> <li>- Le centre d'examen de santé de la CPAM, rue du Maroc, 75019</li> <li>- Le Centre Croix Rouge Moulin Joly, 75019</li> <li>- Le CASO de Médecin du Monde, 75011</li> <li>- La PASS de l'hôpital St-Antoine, 75012</li> <li>- La consultation voyage de l'hôpital St-Antoine, 75012</li> <li>- L'UCSA de la maison d'arrêt de la Santé, 75013</li> </ul> </li> <li>• 2 centres de référence <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le service de Maladies Infectieuses en lien avec le service d'hépatologie, Hôpital St-Antoine</li> <li>- L'UCSA en collaboration avec le Service de Médecine Interne de l'hôpital Cochin, 75014</li> </ul> </li> </ul>
<b>Données recueillies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A l'inclusion, pour l'ensemble des personnes incluses : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un Questionnaire médecin visant à évaluer l'attitude de dépistage du médecin et l'acceptation du dépistage et de participation à l'étude par la personne.</li> <li>- un Questionnaire patient visant à documenter le risque d'exposition de la personne vis-à-vis du VHB et ses antécédents de dépistage et de vaccination</li> <li>- Résultat de la sérologie ELISA comprenant les 3 marqueurs (AgHBs, ACHBs, AchBc)</li> <li>- les résultats des tests rapides.</li> </ul> </li> <li>• dans les 6 mois suivant le dépistage, en fonction du statut sérologique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les personnes ayant une hépatite B chronique : Evaluation de l'état d'avancement de la maladie hépatique.</li> <li>- Pour les personnes ayant des anticorps anti-HBc isolés : Evaluation de la présence d'une hépatite B occulte</li> <li>- Pour les personnes non immunisées ayant une indication persistante à la vaccination : Evaluation de la couverture vaccinale post-dépistage.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Calendrier</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mai/juin 2010 : soumission au CPP, CCTIRS et CNIL</li> <li>• Septembre 2010 à fin juillet 2011 : Inclusion des sujets</li> <li>• Mars 2011 à Fin janvier 2012 : Suivi des sujets et Monitoring des données</li> </ul>

## 2. PRINCIPAUX ELEMENTS DE METHODOLOGIE

### a. Descriptif des évaluations

- ***Evaluation des pratiques usuelles et des algorithmes de dépistage***

Les pratiques de dépistage ont été évaluées au moyen d'un questionnaire médecin permettant de savoir si le dépistage aurait été réalisé indépendamment de l'étude et d'un questionnaire patient permettant de corréler la pratique de dépistage aux caractéristiques socio-démographiques des personnes.

Les algorithmes de dépistage sont des outils permettant d'optimiser la réalisation du dépistage. Ces outils peuvent se présenter sous forme de recommandations énumérant les situations propices au dépistage, sous forme d'arbres décisionnels ou sous forme d'équation mathématique permettant d'évaluer la probabilité pour une personne d'être infectée et, au vu de cette probabilité, de poser l'indication du dépistage. Au moment de la conception du programme Optiscreen B, deux algorithmes de dépistage du VHB étaient envisagés pour évaluation : l'algorithme de l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) et les recommandations Nord-Américaines (Tableau 1) [9] (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Ces deux algorithmes n'avaient jamais été évalués en population indépendante.

Tableau 1 : Catégories de personnes devant bénéficier d'un dépistage VHB selon le CDC

- Personnes nées en zone de forte ou de moyenne endémie VHB (prévalence  $\geq 2\%$ )
- Enfants non vaccinés de personnes nées en zone de moyenne ou forte endémie
- Usagers de drogues IV
- Homosexuels masculins
- Patients nécessitant un traitement immunosuppresseur
- Patients présentant une cytolysse d'étiologie indéterminée
- Donneurs de sang, organe, tissu ou sperme
- Hémodialysés
- Femmes enceintes
- Enfants de mères AgHBs positives
- Proches de personnes AgHBs positives (vivant sous le même toit, partenaires sexuels ou partageant des aiguilles)
- Personnes impliquées dans un accident d'exposition au sang
- Personnes séropositives pour le VIH

L'algorithme InVs était en cours de construction à partir des données de l'Enquête Nationale de Prévalence de 2004 [1] et devait se présenter soit sous forme d'une équation soit sous forme d'arbre décisionnel. Les recommandations Américaines, élaborées en 2008 par consensus d'experts, consistent à énumérer l'ensemble des catégories de personnes devant bénéficier d'un dépistage du VHB.

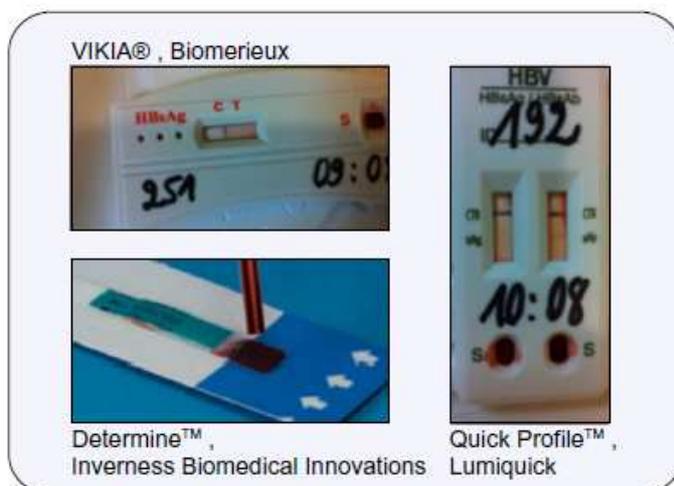
L'évaluation des performances des pratiques usuelles de dépistage et des algorithmes de dépistage s'est faite en déterminant leur capacité à proposer le dépistage aux personnes effectivement infectées. Ainsi ont été déterminés leur sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN) et leur aire sous courbe ROC (AUC) associés à la détection de l'AgHBs.

Les performances des pratiques habituelles et des algorithmes de dépistage ont été comparées en utilisant la méthode de McNeil and Hanley, testant de manière non paramétrique et indépendante l'égalité des aires sous la courbe deux à deux contre le gold standard [23].

- **Evaluation des performances des tests rapides**

Les tests rapides VHB évalués (Figure 2) étaient 3 tests de détection de l'antigène HBs (Tests AgHBs Vikia®, QuickProfile™ et Determine™) et un test de détection des anticorps HBs (Test Quick Profile AchHBs).

*Figure 2 : Photographie des 3 tests rapides utilisés*



Ces tests, réalisables sur sang total, ne nécessitent pas d'appareillage spécifique. Le résultat est obtenu, par simple lecture de la coloration, dans un délai de 20 à 30 mn. Au démarrage du projet, ces tests ne disposaient pas de l'agrément Européen et n'avaient jamais été utilisés en France. Les qualités intrinsèques de ces tests évaluées par les producteurs, apparaissaient très satisfaisantes (sensibilité et spécificité avoisinant les 99%) mais ces tests n'avaient alors pas fait l'objet d'évaluations indépendantes.

L'évaluation des performances intrinsèques des tests rapides s'est faite en déterminant leur capacité à identifier, pour les tests AgHBs les personnes infectées présentant une sérologie Elisa positive en AgHBs, et, pour les tests AchHBs les personnes immunisées présentant des anticorps anti-HBs en sérologie Elisa. Ont dès lors été déterminées pour les tests AgHBs et pour les tests AchHBs leur sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN) et aire sous courbe ROC (AUC). Dans un deuxième temps, les performances des tests rapides ont été comparées par test d'égalité des aires sous courbes. Les discordances entre tests rapides et sérologie Elisa ont été examinées au regard des caractéristiques clinico-biologiques des personnes. Chaque test a par ailleurs fait l'objet d'une double lecture. L'agrément entre lecteurs a été déterminé par test du Kappa.

- **Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique au moment du dépistage**

Le stade d'avancement de la maladie hépatique a été estimé pour l'ensemble des personnes dépistées porteuses chroniques de l'hépatite B conformément aux recommandations de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) émises en 2009 soit en réalisant un bilan biochimique, hématologique, virologique et radiologique complet. La détermination de la fibrose s'est faite par méthodes non invasives de fibrose (Fibroscan<sup>®</sup> ou Elastométrie impulsionnelle et marqueurs sériques - Fibrotest<sup>®</sup> ou Fibrometre<sup>®</sup> - essentiellement).

- **Prévalence d'hépatite B occulte en cas d'anticorps anti-HBc isolé**

En cas d'anticorps HBc isolément positifs en Elisa (AgHBs et AchHBs négatifs), une recherche d'hépatite B occulte était systématiquement réalisée par mesure de la charge virale VHB. La détection du virus signant la présence d'une hépatite B occulte et, à l'inverse, la non-détection signant l'absence d'hépatite B chronique active. En cas

d'hépatite B occulte, le bilan de la maladie hépatique était le même que celui réalisé pour les personnes présentant un AgHBs positif.

### **b. Nombre de sujets nécessaires**

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé en utilisant un test de non infériorité appliqué à la comparaison de deux tests diagnostiques [24,25]. L'hypothèse considérée pour ce calcul était que le test rapide est non-inférieur au test sérologique pour le dépistage de l'antigène HBs ; la non-infériorité étant considérée comme obtenue si la spécificité du test rapide est supérieure ou égale à 97% et la sensibilité supérieure à 98%. Pour garantir une sensibilité de 98% il convenait d'inclure 2857 personnes ayant un test négatif. Pour garantir une spécificité de 97% il convenait d'inclure 30 patients ayant un test positif soit 3707 patients au total en considérant une prévalence attendue de 0.8% (prévalence en Ile de France).

### **c. Recrutement des sujets**

#### **• Cadre réglementaire**

Cette étude était relative à l'utilisation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ne disposant pas de marquage CE. Les résultats des tests rapides et des algorithmes n'étant pas utilisés pour orienter la prise en charge des patients, cette étude rentrait dans le champ d'application des recherches de soins courants (Cf la qualification de l'étude par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) en Annexe I.2) portant sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIMDV) selon les articles L.1121-1.2 du Code de la Santé Publique. De ce fait, aucun critère de non-inclusion n'était fixé par la loi.

#### **• Sélection des sujets**

Afin d'assurer la représentativité de la population d'étude vis-à-vis de la population des personnes consultant en en centre de dépistage, de prévention ou de soins et ainsi évaluer les algorithmes de dépistage dans des conditions proches de celles rencontrées en pratique, il était important de limiter les critères de sélection des personnes incluables. Du fait de la prise en charge, dans certains centres, de personnes sans considération de couverture sociale, de langue ou de droits civiques, ces critères n'ont pas été considérés comme limitant pour l'inclusion à l'étude.

- **Critères d'inclusion**

Toute personne :

- Consultant en centre « inclueur »,
- Agée de plus de 18 ans,
- Ayant donné son consentement pour participer à l'étude
- Ayant accepté que soit levé l'anonymat et donnant son accord pour être contacté par téléphone sur une ligne fixe ou sur un téléphone portable.

- **Critères de non-inclusion**

- Non satisfaction des critères d'inclusion.

- **Informations et consentement des patients**

Tous les sujets inclus dans cette étude ont été informés, par les investigateurs et par note d'information écrite des conditions de l'étude, conformément à la réglementation locale en vigueur (Annexe I.3). Le consentement écrit (date et signé) a été obtenu pour chaque sujet avant toute évaluation liée à la l'étude. (Annexe I.4)

#### **d. Centres d'étude**

Deux types de centres ont participé à ce projet. Des centres « inclueurs » où ont lieu le recrutement et le dépistage des patients et un centre de référence où ont lieu l'évaluation médicale des patients porteurs d'une hépatite B et le suivi téléphonique des patients non immunisés.

- **Centres « Inclueurs »**

Les centres « Inclueurs » ont été choisis de manière à représenter un panel varié des différents lieux de santé ayant des missions de dépistage, de prévention et/ou de vaccination, pour certains orienté vers l'accueil d'une population générale et pour d'autres de populations particulières, plus à risque d'exposition au VHB. Pour des raisons de faisabilité ces centres ont été choisis tels que leur situation géographique permette raisonnablement d'adresser les patients dépistés porteurs chroniques de l'hépatite B à l'hôpital St Antoine pour prise en charge clinique.

Dix centres regroupant 75 médecins ont ainsi été choisis :

- trois centres de dépistage anonymes et gratuits (CDAG de Belleville, du Figuier et de St Antoine)

- un centre d'examen de santé de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), rue du Maroc
- une consultation de médecine générale hospitalière accueillant notamment des personnes en situation de précarité sociale : la Permanence d'Accès aux Soins de Santé (PASS) de l'hôpital St Antoine
- une consultation des voyages, située à l'hôpital St Antoine
- trois centres d'accueil de migrants et/ ou en en situation de précarité sociale : le centre Croix rouge Moulin Joly et le Centre d'Accueil de Soins et d'Orientation (CASO) de Médecins du Monde (MDM), Paris et un centre d'examen de santé de la CPAM organisant une semaine de dépistage ciblé de la population chinoise
- l'unité de consultation et de soins ambulatoires (UCSA) de la maison d'arrêt de la Santé.

- **Centre de référence**

Le service de Maladies Infectieuses et Tropicales de l'hôpital Saint-Antoine en collaboration avec le service d'hépatologie de l'hôpital Saint-Antoine a constitué le centre de référence de suivi des personnes infectées par le VHB et des personnes non-immunisées.

Du fait de leur privation de liberté, les personnes dépistées à la maison d'arrêt de la Santé n'ont, quant à elles, pas été suivies à St Antoine mais directement au sein de la maison d'arrêt.

**e. Données recueillies et modalités de recueil**

Les données recueillies ont été :

- **A l'inclusion, pour l'ensemble des personnes incluses :**
  - ✓ Un Questionnaire médecin visant à évaluer l'attitude de dépistage du médecin et l'acceptation du dépistage et de participation à l'étude par la personne. (Annexe I.5)
  - ✓ un Questionnaire patient visant à documenter le risque d'exposition de la personne vis-à-vis du VHB et ses antécédents de dépistage et de vaccination (Annexe I.6)

- ✓ la détermination du statut VHB, par réalisation de la sérologie ELISA complète de dépistage du VHB comprenant la recherche des Antigène HBs (AgHBs), Anticorps anti HBs (AcHBs) et Anticorps anti HBc (AcHBc) permettant de classer les personnes en fonction de leur statut vis-à-vis de l'hépatite B (Tableau 2).

Tableau 2 : Statut Hépatite B en fonction des résultats de la sérologie

	AgHBs	AcHBs	Ac HBc
Hépatite B chronique <sup>1</sup>	+	-	+
Anticorps anti-HBc isolés	-	-	+
Cicatrice vaccinale	-	+	-
Infection ancienne guérie	-	+	+
Non immunisé	-	-	-

- le résultat des tests rapides AgHBs et AcHBs

A l'occasion du prélèvement sanguin pour analyse sérologique du statut VHB, quelques gouttes ont été récupérées pour réaliser les tests rapides. La lecture des tests rapides s'est faite par double lecture par deux personnes (attaché de recherche clinique ou infirmier).

Dans cette phase, compte-tenu de l'absence de marquage CE et d'évaluations indépendantes des producteurs de tests, les résultats des tests rapides n'ont pas été communiqués au patient ni au médecin inclueur.

- **Dans les 6 mois suivant le dépistage, en fonction du statut sérologique :**
  - ✓ Pour les personnes ayant une hépatite B chronique : Evaluation de l'état d'avancement de la maladie hépatique. Cette évaluation a été réalisée conjointement par le service de maladies infectieuses et le service d'hépatologie de l'hôpital St Antoine conformément aux recommandations de l'EASL 2009 [26]
  - ✓ Pour les personnes ayant des anticorps anti-HBc isolés : Evaluation de la présence d'une hépatite B occulte définie par la détection, en PCR, d'une répllication VHB (charge virale positive)

<sup>1</sup> Les examens étant réalisés dans le cadre d'un dépistage et non d'un diagnostic il a été considéré que ces résultats sont le reflet de l'état stable du patient. Un contrôle sérologique à 6 mois visant à confirmer le caractère chronique du portage de l'antigène HBs n'a donc pas été réalisé.

- ✓ Pour les personnes non immunisées ayant une indication persistante à la vaccination : Evaluation de la couverture vaccinale post-dépistage. Celle-ci a été réalisée par entretien téléphonique 6 mois après le dépistage (Annexe I.7)
- ✓ Pour les personnes immunisées (vaccination antérieure ou hépatite B ancienne guérie), il n'y a pas eu de suivi complémentaire.

- **Schéma récapitulatif d'étude**

	J0	Entre J10 à J30 <sup>2</sup>	M1 à M6	M6 à M9
Signature du consentement éclairé	✓			
Questionnaire médecin	✓			
Prise de sang pour dépistage de l'hépatite B (par Elisa et tests rapides)	✓			
Questionnaire patient	✓			
Rendu des résultats de la sérologie Elisa		✓		
Confirmation du statut de porteur chronique <sup>3</sup>		✓		
Evaluation de la sévérité de la maladie <sup>4</sup>			✓	
Evaluation de l'initiation d'une vaccination VHB <sup>5</sup>				✓

La durée totale de l'étude pour chaque patient a été de 6 à 9 mois environ.

**f. Aspects éthiques (cf protocole, Annexe I.1)**

L'étude a été menée conformément au protocole (et à ses amendements) selon la déclaration d'Helsinki, la réglementation locale en vigueur et les Bonnes Pratiques Cliniques. Elle avait préalablement obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France 1, du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). L'ensemble des données ont été répertoriées de manière à garantir l'anonymat des personnes participant à la recherche, dans une base informatisée, développée et hébergée par le site de l'INSERM, UMR-S 707 avec accès sécurisé selon les normes en vigueur.

<sup>2</sup> Résultats rendus aux patients selon les modalités habituelles de chaque centre (environ 10 à 15 jours après réalisation de la prise de sang).

<sup>3</sup> Uniquement pour les porteurs de l'AgHBs et de l'AcHBc isolé.

<sup>4</sup> Uniquement pour les patients dépistés comme porteurs chroniques de l'hépatite B.

<sup>5</sup> Uniquement pour les patients non immunisés.

## B. PHASE II

### 1. RESUME DU PROTOCOLE (Protocole –sans ses annexes- en Annexe II.1)

<b>Code étude</b>	OPTISCREEN B, phase II (OSB II)
<b>Objectif de l'étude</b>	L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact des tests rapides VHB sur la prise en charge thérapeutique ou préventive des personnes dépistées.
<b>Matériel d'étude</b>	Deux tests rapides ont été utilisés : <ul style="list-style-type: none"><li>- un test rapide dépistant l'AgHBs (Vikia<sup>®</sup>, laboratoire Biomérieux),</li><li>- un test rapide dépistant les AchBs (QuickView<sup>™</sup>, laboratoire Lumiquick).</li></ul>
<b>Critère d'évaluation</b>	Taux de personnes correctement prises en charge parmi celles ayant tiré bénéfice du dépistage = somme des personnes non immunisées ayant initié une vaccination VHB et des personnes infectées par le VHB ayant eu recours à un suivi spécialisé rapportée à la somme des personnes non immunisées ayant une indication à la vaccination et des sujets AgHBs (+)
<b>Nombre de sujets</b>	1000 personnes (500 personnes par groupe)
<b>Schéma d'étude</b>	<p>Etude interventionnelle, randomisée, multicentrique et prospective.</p> <p>Les deux groupes de randomisation étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Groupe 1 : Dépistage classique par test sérologique ELISA :</u></li></ul> <p>Le dépistage s'est fait de manière classique par test ELISA avec rendu de résultats (et donc orientation de la personne vers une prise en charge adaptée) décalé par rapport à la première consultation.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Groupe 2 : Dépistage avec tests rapides + test ELISA</u></li></ul> <p>En parallèle du test ELISA, un dépistage a été effectué par tests rapides (détection de l'AgHBs et des anticorps anti HBs- AchBs-) permettant d'obtenir des résultats immédiats. Ces résultats étaient utilisés pour orienter les sujets dès la première consultation vers une prise en charge adaptée en fonction de leur statut VHB. Les résultats obtenus avec tests rapides ont été confrontés aux résultats obtenus par test ELISA.</p> <p>Dans les 4 à 6 mois suivant le dépistage, en fonction du statut sérologique, les données suivantes ont été recueillies :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- pour les personnes infectées par le VHB : le type de suivi réalisé, l'état d'avancement de la maladie hépatique et l'indication thérapeutique</li><li>- pour les non immunisés ayant une indication à la vaccination : documentation de l'initiation de la vaccination.</li></ul>

<b>Critères d'inclusion</b>	<p>L'étude n'a concerné que les sujets ayant une indication au dépistage de l'hépatite B. L'indication au dépistage a été déterminée en combinant les recommandations françaises de vaccination et les recommandations américaines encadrant la pratique de dépistage.</p> <p>Toute personne :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agée d'au moins 18 ans</li> <li>- Affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime</li> <li>- Ayant une indication au dépistage de l'hépatite B (Cf critères page 27)</li> <li>- Acceptant d'être suivie à l'Hôpital Saint-Antoine en cas résultat positif ou douteux</li> <li>- Acceptant d'être contactée par téléphone (si besoin)</li> <li>- Ayant donné son consentement écrit pour participer à l'étude</li> </ul>
<b>Critères de non-inclusion</b>	<p>Toute personne :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mineure, privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative ou hors d'état d'exprimer son consentement</li> <li>- Ayant participé à la phase I de l'étude Optiscreen B</li> <li>- Ayant en sa possession les résultats non équivoques d'un test antérieur de dépistage de l'hépatite B.</li> </ul>
<b>Durée de participation d'un sujet</b>	<p>4 à 6 mois maximum</p>
<b>Centres « inclueurs »</b>	<p>5 centres au total :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le CDAG de Belleville, 75020</li> <li>• Le Centre d'Examens de Santé de la CPAM, rue du Maroc, 75019</li> <li>• La PASS Baudelaire, Hôpital Saint-Antoine, 75012</li> <li>• La Consultation Voyageur de l'hôpital Saint-Antoine, 75012</li> <li>• Le Centre de santé Volta (Semaine de dépistage ciblé vers la population chinoise), 75003</li> </ul>
<b>Centre de référence</b>	<p>Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint-Antoine, 75012</p>
<b>Calendrier</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Décembre 2011-janvier 2012 : soumission au CPP, Afssaps et CNIL</li> <li>• Février 2012 à juillet 2012 : Inclusion des sujets</li> <li>• Février 2012 à octobre 2012 : Suivi des sujets et Monitoring des données</li> </ul>

## 2. PRINCIPAUX ELEMENTS DE METHODOLOGIE

### a. Matériel d'étude

Deux tests rapides ont été utilisés : un test de détection de l'AgHBs (Vikia<sup>®</sup>, laboratoire Biomérieux) et un test rapide de détection des AcHBs (QuickProfile<sup>™</sup>, laboratoire Lumiquick).

Ces tests ont été sélectionnés suite à la phase I de l'étude car :

- Le test Vikia<sup>®</sup>AgHBs était le test AgHBs ayant à la fois les performances intrinsèques les plus élevées (Se : 96.5, Sp : 99.9) mais aussi le plus faible taux de discordance entre les lecteurs.
- Le test QuickProfile<sup>™</sup>AcHBs était le seul test de détection des anticorps anti-HBs.

Du fait d'une très bonne spécificité (97.8%), l'intérêt de ce test pouvait s'envisager à la fois en cas de positivité en évitant une consultation différée dont le seul motif serait le rendu de résultat Elisa, attestant le caractère immunisé de la personne mais également, en complément du test AgHBs, pour permettre un counseling plus adapté au statut de la personne, a priori non infectée, dès la consultation initiale et ainsi, peut-être, renforcer le recours à la vaccination des personnes non immunisées à risque persistant d'exposition au VHB. Toutefois, du fait d'une sensibilité trop médiocre pour permettre un rendu de résultats complet et définitif, une procédure de rendu de résultat et d'orientation des personnes a été définie tel que mentionné dans le tableau 3.

Tableau 3 : Procédure de rendu des résultats de TROD (Statut VHB et orientation du patient)

Test AgHBs	Test AchHBs	Statut VHB, déterminé en tests rapides	Orientation de la personne
+	- ou Invalide	<b>Infecté par le VHB</b>	En consultation spécialisée (St Antoine) pour réaliser l'ensemble des examens nécessaires à l'évaluation de la maladie hépatique et poser l'indication thérapeutique
-	+	<b>Immunisé contre le VHB</b>	Fin du suivi
+	+	<b>Résultat douteux, nécessité de confirmation sérologique</b> Personne vraisemblablement infectée par le VHB	En consultation spécialisée (St Antoine) pour confirmer le statut VHB puis, si confirmation de l'infection, réaliser le suivi nécessaire
-	- ou Invalide	<b>Résultat non significatif, détermination sérologique nécessaire</b> Personne vraisemblablement non porteuse de l'hépatite B	Fonction des modalités habituelles de rendu de résultat du centre (seconde consultation ou courrier)
Invalide	+	<b>Résultat non significatif, détermination sérologique nécessaire</b> Personne vraisemblablement immunisée contre le VHB	Fonction des modalités habituelles de rendu de résultat du centre (seconde consultation ou courrier)
Invalide	- ou Invalide	<b>Résultat non significatif, détermination sérologique nécessaire</b>	Fonction des modalités habituelles de rendu de résultat du centre (seconde consultation ou courrier)

#### **b. Evaluation des performances opérationnelles des tests rapides**

Les performances opérationnelles des tests rapides ont été évaluées en comparant, dans les deux groupes de randomisation, le taux de personnes correctement prises en charge parmi celles ayant une indication à une prise en charge complémentaire suite au dépistage.

Les personnes ayant une indication à une prise en charge complémentaire étaient les personnes non immunisées devant être vaccinées (Non immunisés à vacciner) et les personnes infectées par l'hépatite B (Infectés).

Les personnes ont été considérées comme correctement prises en charge si elles ont effectivement eu recours à la prise en charge préconisée médicalement.

Ainsi ont été considérées comme correctement prises en charge :

- les personnes dépistées non immunisées ayant initié une vaccination VHB (Vaccinés)

et

- les personnes infectées par l'hépatite B ayant réalisé un suivi spécialisé (Infectés suivis) permettant d'établir le stade d'avancement de la maladie hépatique et de préciser l'indication thérapeutique.

L'initiation d'une vaccination et l'évaluation complète des personnes infectées ont été analysées 4 à 6 mois après la date du dépistage. Les personnes infectées par l'hépatite B ont été considérées comme correctement prises en charge si elles ont consulté dans le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) de l'Hôpital St Antoine (centre de référence) et si elles y ont réalisé l'ensemble du bilan nécessaire à la détermination du stade d'avancement de la maladie hépatique et à la détermination de la stratégie thérapeutique. L'initiation de la couverture vaccinale post-dépistage a été évaluée par entretien téléphonique (Cf. formulaire de suivi des personnes non immunisées en Annexe I.6- même questionnaire qu'en phase I d'étude). Les personnes n'ayant pas récupéré leurs résultats ont été considérées comme mal prises en charge.

Taux de prise en charge correcte =  $(\text{Vaccinés} + \text{Infectés suivis}) * 100 / (\text{Non immunisés à vacciner} + \text{Infectés})$

### **c. Randomisation**

Les 2 groupes de randomisation étaient :

- Groupe E : Dépistage avec test de dépistage standard par sérologie ELISA : Rendu de résultats (et donc orientation de la personne vers une prise en charge adaptée) décalés par rapport à la première consultation.

- Groupe R : Dépistage avec tests rapides + test ELISA

Dans ce groupe, le dépistage était organisé en deux temps : un premier temps par tests rapides AgHBs et AchBs complété par la suite par la sérologie Elisa.

Les TROD AgHBs et AchBs étaient réalisés et leurs résultats, disponibles en 30mn, étaient communiqués aux personnes lors de la consultation initiale (cf Procédure de rendu de résultats des TROD). Dès lors, un premier counseling plus adapté à la situation

VHB de la personne pouvait être réalisé dès la consultation initiale et les personnes infectées ayant un TROD AgHBs positif pouvaient être directement adressées en centre spécialisé. Toutefois, compte-tenu de l'absence de marquage CE et du défaut de sensibilité des tests AchBs, la sérologie Elisa était systématiquement réalisée en parallèle des tests rapides et ses résultats étaient communiqués en différé de la consultation initiale selon les modalités habituelles des centres.

#### **d. Nombre de sujets nécessaires**

Le calcul du nombre de sujets nécessaires s'est fait par un test de comparaison de proportion de manière à mettre en évidence une augmentation du taux de personnes correctement prises en charge parmi celles pouvant bénéficier du dépistage d'au moins 15% en considérant un risque  $\alpha$  de 5% et une puissance de 80%.

D'après les données de la première phase du projet Optiscreen B et des données de CDAG [13], on avait estimé à 40% le taux de personnes nécessitant une prise en charge complémentaire suite au dépistage et, parmi elles, à 30% le taux de personnes effectivement correctement prises en charge. Dès lors, il convenait, pour démontrer un gain d'efficacité de 15%, de recruter 200 personnes pouvant bénéficier du dépistage soit 500 sujets au total dans chacun des bras de randomisation (1000 sujets au total).

#### **e. Recrutement des sujets**

##### **• Cadre réglementaire**

Cette étude était relative à l'utilisation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIMDV). Du fait de l'absence de marquage CE pour les tests rapides évalués et de l'utilisation de ceux-ci pour orienter la prise en charge des personnes, cette étude rentrait donc, d'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), dans le champ d'application des recherches biomédicales portant sur les DIMDV selon les articles L.1121-1 et R. 1121-1 du Code de la Santé Publique. De ce fait, seules les personnes dotées d'une sécurité sociale pouvaient être incluses.

##### **• Sélection des sujets**

Les personnes à dépister ont été identifiées en combinant les recommandations françaises identifiant les personnes ayant une indication à la vaccination [27] et les

recommandations émises par le CDC d'Atlanta en 2008 [9] spécifiant les indications du dépistage. Ainsi l'indication au dépistage était retenue pour toute personne appartenant à une des catégories suivantes :

- Personnes nées ou dont les parents sont nés en pays de moyenne ou forte endémie
- Voyageurs ou personnes amenées à résider dans les pays de moyenne ou de forte endémie
- Donneurs ou candidats à don de sang, organe, tissu, sperme ou ovocyte
- Personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques
- Proches de personnes AgHBs positives (vivant sous le même toit, partenaires sexuels ou partageant des aiguilles)
- Personnes impliquées dans un accident d'exposition viral
- Personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples
- Homo- ou bisexuels masculins
- Femmes enceintes
- Hémodialysés
- Personnes nécessitant un traitement immunosuppresseur
- Personnes présentant une élévation des transaminases
- Séropositifs pour le VIH
- Usagers de drogue par voie intraveineuse

#### • Critères d'inclusion

Toute personne :

- Agée d'au moins 18 ans
- Affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime
- Ayant une indication au dépistage de l'hépatite B (Cf critères ci-dessus)
- Acceptant d'être suivie à l'Hôpital Saint-Antoine en cas résultat positif ou douteux
- Acceptant d'être contactée par téléphone (si besoin)
- Ayant donné son consentement écrit pour participer à l'étude

#### • Critères de non-inclusion

Toute personne :

- Mineure, privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative, faisant l'objet d'une mesure de protection légale, hors d'état d'exprimer son consentement, sous sauvegarde de justice, sous curatelle ou tutelle
- Ayant participé à la phase I de l'étude
- Ayant en sa possession les résultats non équivoques d'un test antérieur de dépistage du VHB.

- **Informations et consentement des patients**

Tous les sujets inclus dans cette étude ont été informés, par les investigateurs et par note d'information écrite des conditions de l'étude (Annexe II.2), conformément à la réglementation locale en vigueur. Le consentement écrit (date et signé) a été obtenu pour chaque sujet avant toute évaluation liée à la l'étude. (Annexe II.3)

**f. Centres participants**

- **Centres « Inclueurs »**

Lors de la phase I de l'étude, dix centres « Inclueurs » avaient participé à l'étude. Ils avaient été choisis de manière à représenter un panel varié des différents lieux de santé ayant des missions de dépistage, de prévention et/ou de vaccination, et tels que leur situation géographique permette raisonnablement d'adresser les personnes dépistées porteuses chroniques de l'hépatite B à l'hôpital St Antoine pour prise en charge clinique. Considérant les contraintes liées à la qualification en recherche biomédicale de la phase II (non-inclusion des personnes sans sécurité sociale et des personnes privées de liberté) et tenant compte des objectifs d'inclusion et des résultats de la phase précédente (effectifs d'inclusion et nombre de patients dépistés positifs), les cinq centres suivants ont été sélectionnés :

- Le Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG) de Belleville, 75020
- Le Centre d'Examens de Santé de la CPAM, rue du Maroc, 75019
- La Permance d'accès aux soins (PASS) de l'Hôpital Saint-Antoine, 75012
- La Consultation Voyageur de l'hôpital Saint-Antoine, 75012
- Le Centre de santé Volta (Semaine de dépistage ciblé vers la population chinoise), 75003

- **Centre de référence**

Les personnes dépistées positives ont été suivies dans le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) de l'hôpital Saint-Antoine, Paris 12ème.

## g. Données recueillies et modalités de recueil

- **Schéma récapitulatif d'étude**

	J0	A J10	De J10 à M6
Sélection des personnes à dépister à l'aide du cahier d'inclusion	✓		
Explication de l'étude, remise de la note d'information et signature du consentement	✓		
Attribution d'un numéro de randomisation	✓		
Prise de sang pour le dépistage de l'hépatite B (test ELISA et tests rapides)	✓		
<i>Pour le groupe R (tests rapides) :</i> Rendu de résultats et orientation de la personne	✓		
Rendu de résultats du test ELISA		✓	
<i>Pour les personnes infectées :</i> Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique			✓
<i>Pour les personnes non immunisées :</i> Evaluation de l'initiation de la couverture vaccinale			✓

La durée totale de l'étude pour chaque patient était de 4 à 6 mois environ.

- **Pour l'ensemble des personnes incluses :**

- ✓ un Questionnaire patient visant à sélectionner les personnes éligibles en évaluant l'indication au dépistage et à documenter le risque d'exposition de la personne vis-à-vis du VHB ainsi que ses antécédents de dépistage et de vaccination (Annexe II.4)
- ✓ la détermination du statut VHB par sérologie ELISA complète de dépistage du VHB comprenant la recherche des AgHBs, ACHBs, AchBc.

- ✓ **Uniquement pour le groupe R** : les résultats des tests rapides AgHBs et AchHBs

La lecture des tests rapides a été réalisée selon les conditions prévues par les fabricants et par des personnes préalablement formées. Au vu des résultats de concordance de la phase I, une seule lecture était suffisante. Toutefois, en cas de résultats douteux, l'avis d'un second lecteur était sollicité. En cas de test invalide, celui-ci était renouvelé.

- **Dans les 4 à 6 mois suivant le dépistage, en fonction du statut sérologique :**

- ✓ Pour les personnes ayant une hépatite B chronique : Evaluation du recours au suivi spécialisé.
- ✓ Pour les personnes non immunisées ayant une indication persistante à la vaccination : Evaluation de l'initiation d'une vaccination anti-VHB réalisée par entretien téléphonique 4 à 6 mois après le dépistage (Annexe I.6). Les personnes injoignables étaient contactées toutes les 2 semaines pendant 6 semaines.
- ✓ Pour les personnes immunisées (vaccination antérieure ou hépatite B ancienne guérie), il n'y a pas eu de suivi complémentaire.

#### **h. Aspects éthiques (Annexe II.1 : protocole)**

L'étude a été menée conformément au protocole (et à ses amendements) selon la déclaration d'Helsinki, la réglementation locale en vigueur et les Bonnes Pratiques Cliniques. Elle a obtenu l'avis favorable de l'Afssaps, du CPP Ile de France 1, du CCTIRS et de la CNIL.

L'ensemble des données ont été répertoriées

- de manière à garantir l'anonymat des personnes participant à la recherche.
- dans une base informatisée, développée et hébergée par le site de l'INSERM, UMR-S 707 avec accès sécurisé selon les normes en vigueur.

## C. PHASE III

### 1. RESUME DU PROTOCOLE (Protocole –sans ses annexes- en Annexe III.1)

<b>Code étude</b>	OPTISCREEN III (OS III)
<b>Titre de l'étude</b>	Etude pilote visant à évaluer l'intérêt en pratique de l'utilisation des tests rapides VHB, VHC, VIH pour promouvoir le dépistage de ces infections en population précaire à risque et favoriser l'accès aux soins des personnes infectées.
<b>Objectif de l'étude</b>	L'objectif de cette étude était d'apporter des premiers éléments de réflexion concernant l'utilité en pratique de l'utilisation des tests rapides VHB, VHC, VIH pour promouvoir, en population précaire, à risque : <ul style="list-style-type: none"><li>- le dépistage de ces infections</li><li>- l'accès aux soins des personnes infectées.</li></ul>
<b>Matériel d'étude</b>	Les tests utilisés étaient les tests VIKIA HIV et AgHBs de Biomérieux et Oraquick VHC de Orasure
<b>Critères d'évaluation</b>	Comparaison par groupe de randomisation (tests rapides versus ELISA) de : <ul style="list-style-type: none"><li>* l'Accessibilité du dépistage : Taux de personnes incluses ayant effectivement pratiqué les dépistages VIH/ VHB et VHC et eu les résultats du dépistage</li><li>* l'Accès aux soins : Taux de personnes infectées ayant effectivement eu recours à un suivi spécialisé et eu une évaluation précise de l'état d'avancement de leur infection.</li></ul> Préalablement les taux de participation à l'étude, d'acceptation du dépistage, de refus de test rapide et d'échec de test rapide seront calculés. En outre, le ressenti des médecins et des patients vis-à-vis des tests rapides seront évalués.
<b>Schéma d'étude</b>	Cette étude était une étude qualifiée de soins courants, randomisée, monocentrique et prospective. Les deux groupes de randomisation étaient : <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Groupe E : Dépistage classique par tests sérologiques ELISA</u> avec prélèvement et rendu de résultats (et donc orientation de la personne vers une prise en charge adaptée) décalés par rapport à la première consultation.</li><li>- <u>Groupe R : Dépistage uniquement par tests rapides AgHBs, VHC et VIH.</u> Les résultats des tests étaient utilisés pour orienter, dès la première consultation, les sujets dépistés ayant un test positif vers une prise en charge spécialisée (où une confirmation de l'infection par test de référence était systématiquement réalisée).</li></ul> Dans les 4 mois suivant le dépistage les données suivantes étaient recueillies pour les personnes : <ul style="list-style-type: none"><li>- infectées par le VHB ou par le VHC : le type de suivi réalisé, l'état d'avancement de la maladie hépatique et l'indication thérapeutique</li><li>- infectées par le VIH : le type de suivi réalisé et le stade CDC</li></ul>

<b>Nombre de sujets</b>	Cette étude étant une étude pilote, l'ensemble des personnes, consultant chez MDM pendant l'étude, éligibles et acceptant de participer ont été incluses. Potentiel d'éligibilité estimé en 4 mois d'inclusion: 300 personnes.
<b>Centres participants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Centre « inclueur » : Centre d'Accueil, de Soins et d'Orientation (CASO) de Médecins du Monde (MDM), 75011</li> <li>- Centre de référence : Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint-Antoine, 75012</li> </ul>
<b>Critères d'inclusion</b>	<p>Toute personne consultant au CASO de MDM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agée d'au moins 18 ans</li> <li>- Acceptant d'être suivie à l'Hôpital Saint-Antoine en cas résultat positif ou douteux</li> </ul>
<b>Critères de non-inclusion</b>	<p>Toute personne :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- préalablement suivie pour hépatopathie ou séropositivité VIH</li> <li>- ayant en sa possession les résultats non équivoques : <ul style="list-style-type: none"> <li>* des dépistages du VHB <b>et</b> VHC <b>et</b> VIH, datant de moins de trois mois</li> <li>ou</li> <li>* des dépistages du VHC <b>et</b> VIH, datant de moins de trois mois <b>et</b> des sérologies indiquant qu'elle est immunisée contre le VHB.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Information et Consentement</b>	Information collective et consentement oral.
<b>Durée de participation d'un sujet</b>	6 mois
<b>Calendrier de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Décembre 2012 : Numéro d'enregistrement ANSM</li> <li>- Décembre 2012 à janvier 2013 : soumission aux CPP, CCTIRS et CNIL</li> <li>- Février à Juin 2013 : Inclusion des sujets</li> <li>- Février à Décembre 2013 : Suivi des sujets et Monitoring des données</li> </ul>

## **2. PRINCIPAUX ELEMENTS DE METHODOLOGIE**

### **a. Rationnel**

L'étude Optiscreen III a été élaborée dans les suites de la phase II du projet Optiscreen B ayant mis en évidence la nécessité d'évaluer l'apport des tests rapides dans des populations ciblées potentiellement éloignées du système de soins traditionnel.

La phase II de l'étude Optiscreen B, s'étant déroulée avant l'obtention du marquage CE pour les TROD AgHBs, avait dès lors été qualifiée de recherche biomédicale ce qui n'avait pas permis, contrairement à la première phase du projet, d'inclure des personnes migrantes en situation de précarité sociale, cible pourtant largement exposée au virus de l'hépatite B. Lors de cette phase, nous avons alors observé une prévalence du VHB en population d'étude égale à celle mesurée en Ile de France (0.8%), nettement inférieure à la phase I (2.1%) et l'apport en pratique de l'utilisation des TROD VHB a été difficile à apprécier notamment dans le groupe des personnes infectées. Le test Vikia® AgHBs de Biomérieux ayant obtenu le marquage CE à l'été 2012, juste après la fin de la phase II d'Optiscreen B, nous avons souhaité ré-explorer cette question de l'utilité en pratique des TROD VHB dans une population ciblée exclue de la phase II de l'étude à savoir une population migrante en situation de précarité sociale, désormais incluable dans une étude cette fois qualifiée par l'ANSM d'étude de soins courants. Compte-tenu du risque d'exposition des personnes migrantes non seulement au virus VHB mais aussi au VIH et au VHC, de la problématique commune liée aux épidémies cachées et de la disponibilité de TROD VIH et VHC, nous avons, pour cette phase, élargi l'évaluation des TROD à ces 3 viroses.

### **b. Randomisation**

Les groupes de randomisation étaient :

- un groupe E de personnes pour lesquelles le dépistage par sérologie Elisa était prescrit, devait être réalisé en laboratoire et dont le résultat était communiqué à la personne lors d'une deuxième consultation
- et un groupe R où les 3 TROD AgHBs, VHC et VIH étaient réalisés sur le lieu et au moment de la consultation médicale.

L'attribution des personnes dans l'un de ces deux groupes s'est faite selon une procédure informatisée mise en place par le centre de gestion de données de l'unité Inserm U 707.

### **c. Descriptif des évaluations**

Les critères de jugement principaux étaient les

- Taux de personnes incluses ayant effectivement pratiqué un dépistage et ayant obtenu les résultats du dépistage : Evaluation de l'accessibilité du dépistage
- Taux de personnes infectées ayant effectivement eu recours à un suivi spécialisé : Evaluation de l'accès aux soins.

Les personnes infectées étaient toutes celles ayant au moins un test de dépistage (rapide ou ELISA) positif pour VHB ou/et VHC ou/et VIH. Les personnes infectées ont été considérées comme « correctement prises en charge » si elles ont, dans un délai de 6 mois après le dépistage, consulté dans le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales de l'Hôpital St Antoine (centre de référence) et si elles y ont réalisé l'ensemble du bilan nécessaire à la détermination du stade d'avancement de leur infection et à la détermination de la stratégie thérapeutique.

Parallèlement, les taux de participation à l'étude, d'acceptation du dépistage, de refus et d'échec de test rapide ont été déterminés et une étude de perception des TROD a été conduite auprès de l'ensemble des consultants inclus, auprès des personnes dépistées positives pour le VIH, le VHB ou le VHC et, après annonce d'un résultat positif par TROD, auprès des médecins.

### **d. Recrutement des sujets**

#### **• Cadre réglementaire**

L'ensemble des TROD utilisés disposant du marquage CE, cette étude était relative à l'utilisation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIMDV) disposant d'un marquage CE. Etant donné que les tests rapides ont été utilisés selon les notices d'instructions des fabricants et que le risque pour les personnes pouvait être considéré comme négligeable car le volume de sang nécessaire n'excédait pas 200 microlitres

pour les trois tests et 30 millilitres pour les dépistages ELISA, cette étude entrerait donc dans le champ d'application des recherches de soins courants portant sur les DIMDV selon les articles L.1121-1.2 du Code de la Santé Publique. De ce fait, aucun critère de non-inclusion n'était fixé par la loi.

- **Informations et consentement des patients**

Toute personne se présentant pour une consultation médicale au CASO de MDM a été informée de la réalisation de l'étude par le biais d'un affichage en salle d'attente (Annex III.2) et oralement par l'investigateur ou son représentant. Celui-ci expliquait soigneusement la nature, le but et les risques de l'étude, répondait aux éventuelles questions de la personne et recueillait son consentement oral.

L'information et le consentement oral ont été préférés aux documents écrits du fait du profil des personnes consultant au CASO de MDM, souvent peu à l'aise avec l'écrit et parfois réticentes, du fait notamment de leur statut parfois irrégulier sur le territoire Français, à signer un consentement nominatif. L'affichage en salle d'attente avait été traduit en plusieurs langues et l'utilisation d'interprétariat téléphonique était possible si nécessaire.

- e. **Données recueillies et modalités de recueil**

- Pour les personnes non éligibles :

Afin d'évaluer les taux de participation à l'étude, d'acceptation du dépistage et de refus de test rapide, les raisons de non-participation étaient listées dans le tableau prévu à cet effet dans la base de données.

- Pour les personnes éligibles :

Après acceptation de l'étude, les données suivantes étaient recueillies pour chaque personne dans le cahier d'inclusion:

- Données sociodémographiques
- Renseignements concernant les antécédents de vaccination et de dépistage
- Détermination de l'indication aux dépistages VHB, VHC et/ ou VIH
- Ressenti des personnes vis-à-vis de leur préférence de dépistage

- Schémas récapitulatif de l'étude

<u>Pour le groupe avec dépistage classique ELISA :</u> <u>Groupe E</u>	V0 Visite initiale	V1 <sup>c</sup> Visite de prélèvement	V2 <sup>d</sup> Visite de rendu de résultat	V3 <sup>e</sup> Visite de suivi
Sélection des personnes selon les critères de l'étude	✓			
Explication de l'étude et recueil du consentement oral	✓			
Recueil des données sociodémographiques, des antécédents de vaccination, de dépistage et du ressenti des personnes vis-vis des de leur préférence de dépistages	✓			
Attribution du numéro de randomisation	✓			
Prise de sang pour le dépistage du VHB, VHC et VIH (test ELISA) <sup>a</sup>		✓		
Rendu de résultats et orientation de la personne			✓	
Recueil du ressenti des médecins vis-à-vis du rendu de résultats et des tests rapides <sup>b</sup>			✓	
Evaluation de la sévérité de la maladie et décision thérapeutique du ressenti des personnes vis-à-vis des tests rapides <sup>b</sup>				✓

<sup>a</sup> Prise de sang effectuée au sein du laboratoire usuel du centre inclueur ; <sup>b</sup> Uniquement pour les personnes dépistées positives ; <sup>c</sup> Dans le mois suivant la visite initiale ; <sup>d</sup> Environ 2sm suivant le prélèvement ; <sup>e</sup> Dans les 4 mois suivant la visite initiale

<u>Pour le groupe avec tests rapides :</u> <u>Groupe R</u>	V0=V1=V2 <sup>b</sup> Visite initiale, de prélèvement et de rendu de résultats	V3 <sup>c</sup> Visite de suivi
Sélection des personnes selon les critères de l'étude	✓	
Explication de l'étude et recueil du consentement oral	✓	
Recueil des données sociodémographiques, des antécédents de vaccination, de dépistage et du ressenti des personnes vis-vis des de leur préférence de dépistages	✓	
Attribution du numéro de randomisation	✓	
Réalisation des tests rapides Ag HBs, VHC et VIH	✓	
Rendu de résultats et orientation de la personne	✓	
Recueil du ressenti des médecins vis-à-vis du rendu de résultats et des tests rapides <sup>a</sup>	✓	
Evaluation de la sévérité de la maladie et décision thérapeutique du ressenti des personnes vis-à-vis des tests rapides <sup>a</sup>		✓

<sup>a</sup> Uniquement pour les personnes dépistées positives ; <sup>b</sup> V0, V1 et V2 seront réalisées le même jour ; <sup>c</sup> Dans les 4 mois suivant la visite initiale

## IV. RESULTATS

### A. Résultats généraux

- Inclusions

Au total 4000 patients ont été inclus de fin septembre 2010 à fin août 2011 pendant la phase I et 1000 de fin février 2012 à début juillet 2012 pendant la phase II selon la répartition suivante :

	Phase I			Phase II		
	Date de début	Date de fin	Nombre d'inclus	Date de début	Date de fin	Nombre d'inclus
CDAG St Antoine	27/09/10	26/11/10	237	-	-	-
CDAG Belleville	30/09/10	03/12/10	633	16/04/12	01/06/12	329
Médecin du Monde	08/12/10	08/02/11	285	-	-	-
UCSA de la Santé	02/02/11	22/04/11	50	-	-	-
Policlinique St Antoine	09/02/11	22/04/11	553	29/02/12	11/04/12	95
Consultation Voyage St Antoine	10/02/11	22/04/11	158	02/03/12	10/04/12	72
Croix-Rouge Moulin Joly	03/03/11	13/05/11	27	-	-	-
Centre d'Examens de Santé, rue du Maroc	03/05/11	17/06/11	955	11/06/12	05/07/12	495
Centre de Santé Au Maire Volta	06/06/11	10/06/11	100	04/06/12	08/06/12	9
CDAG Figuiers	01/07/11	24/08/11	1002	-	-	-
<b>Total</b>			<b>4000</b>			<b>1000</b>

327 personnes ont par ailleurs été incluses chez MDM de février à juin 2013 au cours de la phase III.

- Caractéristiques des populations d'étude (Tableau 4)

Ces études ayant été menées en centres de soins ayant des missions de prévention, de dépistage ou de soins situés dans le Nord-Est parisien, les populations d'étude apparaissent légèrement plus jeunes que la population générale nationale et avec une plus forte proportion de personnes ayant eu des rapports de type homosexuels (6 à 10% versus 0.8%) et une plus forte représentation des personnes nées hors de France (43.5 à 44.4% versus 12,3% estimées par l'enquête nationale de prévalence [1]). Dans la phase I, on note 17.4% de personnes sans sécurité sociale versus 0 dans l'enquête de prévalence. En revanche on note une proportion similaire de personnes ayant déjà utilisé de la drogue par voie intraveineuse.

*Tableau 4 : Caractéristiques socio-démographiques principales de la population d'étude*

	<b>Phase I N= 4000</b>	<b>Phase II N= 1000</b>
<b>Sexe masculin (%)</b>	56.0	52.6
<b>Age médian (y)</b>	33.8	36.6
Sécurité sociale ou CMU	81.9	100
AME	4.5	-
Aucune	12.9	-
<b>Pays Naissance (%)</b>		
France	53.8	55.6
Afrique du Nord	10.1	12.7
Afrique subsaharienne	16.2	14.5
Asie	5.6	3.0
<b>Né en pays de moyenne ou forte endémie (%)</b>	44.4	43.5
<b>Parent(s) né(s) en pays de moyenne ou forte endémie (%)</b>	61.3	60.5
<b>Proche infecté par l'hépatite B (%)</b>	7.7	6.0
<b>Homo ou Bisexualité (%)</b>	10.5	6.0
<b>ATCD d'usage de drogue IV (%)</b>	0.5	0.4
<b>ATCD vaccination (%)</b>	35.1	32.8

*CMU : Couverture Médicale Universelle ; AME : Aide Médicale d'Etat*

La sur-représentation de populations à risque d'exposition au VHB dans la phase I et II se traduit par une prévalence des personnes ayant un antécédent d'exposition au VHB (AcHBc positif) supérieure dans ces deux phases à celle retrouvée en Ile de France dans l'Enquête Nationale de Prévalence (10.8%) (Tableau 5). Concernant le portage de l'AgHBs, la prévalence à 0.8% dans la phase II est égale à celle mentionnée dans l'enquête InVS pour cette région ; elle est en revanche plus élevée dans la phase I (2.1%, n=85).

En outre, 42 à 43 % des personnes dépistées ont une sérologie en rapport avec une vaccination efficace et on note respectivement 36.7% et 40.3% de personnes non immunisés dans les phases I et II.

*Tableau 5 : Statut VHB des personnes incluses et dépistées, phase I et II*

	<b>Phase I</b>	<b>Phase II</b>
<b>Inclus</b>	4000	1000
<b>Sérologies renseignées</b>	3929 (98.2%)	995 (99.5%)
<b>Statut VHB</b>		
Vacciné	1694 (42.3)	428 (43.0)
Non Immunisé	1470 (36.7)	401 (40.3)
AcHBc + (contact VHB)	742 (18.9)	166 (16.7)
AgHBs +	85 (2.1)	8 (0.8)
Anticorps anti- HBc isolé	128 (3.2)	11 (1.1)
Guéri	516 (13.1)	124 (12.5)
<b>Total</b>	3929 (100)	995 (100)

## **B. Performances et Impact des pratiques actuelles et des recommandations de dépistage du VHB**

### **1. Performances des pratiques actuelles et des recommandations Nord-Américaines de dépistage du VHB**

Environ 3,4 millions de tests de dépistage de l'hépatite B sont réalisés chaque année en France. Malgré cette forte activité de dépistage, plus de 55% des personnes infectées ignorent leur statut. En 2009, peu de données concernant les pratiques de dépistage des médecins étaient disponibles. L'objectif de cette partie d'étude était alors de décrire les pratiques, d'évaluer les performances de ces pratiques et de les mettre en parallèle avec les performances des recommandations disponibles de dépistage.

4000 personnes ont été incluses en 11 mois et 3929 ont eu un dépistage du VHB. Parmi elles, 741 (18.0%) avaient été exposées au VHB : 85 (2.2%) étaient AgHBs positifs, 528 (13.4%) étaient guéries d'une hépatite B antérieure et 131 (3.3%) présentaient des AcHBc isolés. En outre, 1710 personnes (43.5%) étaient vaccinées et 1475 (37.5%) étaient non immunisées. Au total, 2798 (68.7%) personnes incluses avaient au moins un critère de dépistage selon le CDC, 2665 (66.6%) étaient éligibles au dépistage d'après les médecins des centres (Indication médicale) et 30.4% (n=1216) reportaient un antécédent de dépistage du VHB. Un tiers (33.2%, n=1327) des personnes n'auraient pas été dépistées si elles n'avaient pas été incluses dans l'étude.

Si la totalité des 85 personnes infectées par le VHB aurait été dépistée en appliquant les recommandations CDC (Sensibilité 100%), 11 personnes (13%) ne l'auraient pas été en suivant l'avis médical et auraient donc eu une opportunité manquée de dépistage. Parallèlement 96.7% des patients préalablement exposés au VHB (Ac anti-HBc positif) auraient été dépistés en appliquant les recommandations CDC versus 72.9% en suivant l'avis médical. Avec une grande partie des personnes non-immunisés ou vaccinées qui auraient été dépistées en appliquant les recommandations CDC ou l'avis médical, les spécificités de ces algorithmes sont respectivement de 31.1 et 33.9%. Au total, les aires sous courbe Roc (AUC) sont respectivement de 0.65 et 0.60 et l'algorithme CDC a de meilleures performances globales que les avis des médecins (p=0.007). On note en outre que 27% des personnes ayant eu un dépistage préalable du VHB et 28% (n=748)

des personnes éligibles au dépistage selon les médecins n'avaient aucun des critères CDC de dépistage.

La comparaison des facteurs associés au portage de l'AgHBs, à l'antécédent de dépistage VHB et à l'éligibilité actuelle au dépistage selon les médecins des centres met en évidence une nette sous-estimation du facteur de risque lié au pays de naissance et une probable surestimation de l'impact de la sexualité (Nombre de partenaire et type de sexualité) pour le dépistage des personnes infectées.

Au total, les occasions manquées de dépistage de l'hépatite B apparaissent essentiellement liées à une forte sous-estimation du facteur de risque d'exposition au VHB lié au pays de naissance. Appliquer les recommandations nord-américaines pourrait largement diminuer la part des personnes infectées ignorant leur statut mais au prix de très nombreux dépistages.

# Current State of and Needs for Hepatitis B Screening: Results of a Large Screening Study in a Low-Prevalent, Metropolitan Region

Julie Bottero<sup>1,2,3\*</sup>, Anders Boyd<sup>1</sup>, Maud Lemoine<sup>4</sup>, Fabrice Carrat<sup>1,2,5</sup>, Joel Gozlan<sup>6</sup>, Anne Collignon<sup>7</sup>, Nicolas Boo<sup>8</sup>, Philippe Dhotte<sup>9</sup>, Brigitte Varsat<sup>10</sup>, Gerard Muller<sup>11</sup>, Olivier Cha<sup>12</sup>, Nadia Valin<sup>3</sup>, Jean Nau<sup>13</sup>, Pauline Campa<sup>3</sup>, Benjamin Silbermann<sup>14</sup>, Marc Bary<sup>15</sup>, Pierre-Marie Girard<sup>1,2,3</sup>, Karine Lacombe<sup>1,2,3</sup>

**1** Inserm UMR-S707, Paris, France, **2** Université Pierre et Marie Curie, Paris, France, **3** Service de Maladies Infectieuses, Hôpital St Antoine, Assistance Publique- Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France, **4** Service d'Hépatologie, Hôpital St Antoine, AP-HP, Paris, France, **5** Unité de Santé Publique, Hôpital St Antoine, AP-HP, Paris, France, **6** Laboratoire de Virologie, Hôpital St Antoine, AP-HP, Paris, France, **7** Laboratoire St Marcel, Mairie de Paris, Paris, France, **8** Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé, Mairie de Paris, Paris, France, **9** Centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) du Figuier, Mairie de Paris, Paris, France, **10** Département des Examens Périodiques de Santé (DEPS), CPAM de Paris, France, **11** CDAG de Belleville, Paris, France, **12** Policlinique Baudelaire, Hôpital St Antoine, AP-HP, Paris, France, **13** Centre d'accueil, de soins et d'orientation, Médecins du Monde, Paris, France, **14** Unité de consultation et de soins ambulatoires (UCSA), Maison d'arrêt de la santé, Paris, France, **15** Centre Croix Rouge du Moulin Joly, Paris, France

## Abstract

**Background:** In low hepatitis B virus (HBV)-prevalent countries, most HBV-infected persons are unaware of their status. We aimed to evaluate whether (i) previous HBV-testing, (ii) physicians decision to screen, and (iii) CDC's recommendations identified infected individuals and which risk-factor groups needing testing.

**Methods:** During a mass, multi-center HBV-screening study from September 2010-August 2011, 3929 participants were screened for hepatitis B surface antigen (HBsAg), anti-HBs and anti-Hepatitis B core antibodies (anti-HBcAb). Questions on HBV risk-factors and testing practices were asked to participants, while participants' eligibility for HBV-testing was asked to study medical professionals.

**Results:** 85 (2.2%) participants were HBsAg-positive, while 659 (16.8%) had either resolved HBV infection or isolated anti-HBcAb. When comparing practices, HBV-testing was more likely to occur in HBV-infected participants if Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommendations were used (Sensitivity = 100%, 95%CI: 95.8–100) than physicians' discretion (Sensitivity = 87.1%, 95%CI: 78.0–93.4) or previous HBV-test (Sensitivity = 36.5%, 95%CI: 26.3–47.6) ( $p < 0.0001$ ). Nevertheless, many non-infected individuals would still have been screened using CDC-recommendations (Specificity = 31.1%, 95%CI: 29.6–32.6). Using multivariable logistic regression, HBsAg-positive status was significantly associated with the following: males, originating from high HBV-endemic region, contact with HBV-infected individual, without national healthcare, and intravenous-drug user (IDU). Of these risk-factors, physician's discretion for testing HBV was not significantly associated with participants' geographical origin or IDU.

**Conclusions:** Missed opportunities of HBV-screening are largely due to underestimating country of origin as a risk-factor. Applying CDC-recommendations could improve HBV-screening, but with the disadvantage of many tests. Further development of HBV-testing strategies is necessary, especially before severe disease occurs.

**Citation:** Bottero J, Boyd A, Lemoine M, Carrat F, Gozlan J, et al. (2014) Current State of and Needs for Hepatitis B Screening: Results of a Large Screening Study in a Low-Prevalent, Metropolitan Region. PLoS ONE 9(3): e92266. doi:10.1371/journal.pone.0092266

**Editor:** Yury E. Khudyakov, Centers for Disease Control and Prevention, United States of America

**Received:** November 18, 2013; **Accepted:** February 19, 2014; **Published:** March 24, 2014

**Copyright:** © 2014 Bottero et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This study was funded largely in part by the Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites virales (grant number: 2010-334), Gilead Sciences and Roche. Material support was also provided from the Mairie de Paris. AB was awarded a post-doctoral fellowship from the ANRS. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: julie.bottero@sat.aphp.fr

## Introduction

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection affects more than 350 million people worldwide, of whom 600,000 die each year of liver-related diseases associated with long-term infection [1,2]. In Western countries, despite a relatively low prevalence and widely

available access to vaccination, HBV remains one of the most frequent chronic infectious diseases, with a prevalence reaching 14 million in the European region compared to 9 million with hepatitis C virus (HCV) and 1.5 million with human immunodeficiency virus (HIV) [3].

Despite this high disease burden, few HBV infected patients are aware of their chronic infection. For instance, data have shown that 77% of HBV-infected persons in the European region [4], 65% in the United States [5] and up to 55% in France [6] are unaware of their status. These persons constitute a reservoir able to transmit HBV to other at-risk individuals and seek care at later stages of disease [7]. The high level of infection status unawareness can be explained by both the lack of knowledge in the general population or those at-risk [4,8,9,10] and the lightness given by health care providers and policymakers with respect to its public health impact [3,5].

As shown for HIV, identifying HBV-infected individuals through increased testing could be a necessary step towards decreasing the incidence of HBV [11]. However, testing recommendations are contentious across Europe. In France, there are no national guidelines, despite recent publication of the “National Plan for Hepatitis B and C” [12], and testing practices continue to be highly variable. The United States Centers of Disease Control and Prevention (CDC) do have official recommendations [7], in which individuals presenting with at least one of a large set of HBV risk-factors should be tested. To the best of our knowledge, the justification of such a strategy has never been evaluated in a diverse population, outside of specific risk-factor groups, such as clinics for sexually transmitted diseases (STD) [13], racial/ethnic minorities [14], immigrants [15,16] etc. In order to assess these issues and suggest opportunities for improvement, we conducted a large, HBV-screening study among persons having different HBV transmission risk-factors in a wide range of healthcare settings where screening, prevention, and/or vaccination services are provided.

The general aim of the study herein was to determine the ability of various testing practices to identify infected and non-infected individuals. To this end, we first investigated if previous testing strategies reached HBsAg-positive persons and if these persons would have been tested by a physician. We then intended to evaluate whether identification of HBsAg-positive individuals was any different when applying CDC testing recommendations. Finally, we set out to compare what types of risk-factors distinguish persons with prior HBV-testing or testing via physician’s discretion to those infected with HBV.

## Methods

### The OPTISCREEN-B program and study design

The OPTISCREEN-B program ([www.optiscreenb.fr](http://www.optiscreenb.fr)) was a multicenter, cross-sectional study in the Paris metropolitan region. Initially, we conducted an evaluation of several rapid tests that could be used to identify the presence of serological markers typically used in screening for chronic HBV infection. In the sub-study herein, we aimed to perform a comprehensive evaluation of screening practices among participants included in the program.

Ten centers, including a total of 75 study physicians, participated in the study. Healthcare centers were selected to represent those whose objectives included screening, prevention, and/or vaccination of diverse populations. More specifically, these centers provided one of the following services: free and anonymous sexually transmitted disease (STD) testing [Consultation de dépistage anonyme et gratuite (CDAG) Belleville, CDAG Figuière, CDAG St Antoine]; testing for the general population [Centre d’examens de santé de la Caisse Primaire d’Assurance Maladie (CPAM), Consultation Voyage St Antoine], immigrants and persons with low socioeconomic status (Centre de Santé rue au Maire, Médecins du Monde, Policlinique St Antoine, Croix-Rouge Moulin Joly), or incarcerated individuals [Unité de

consultations et de soins ambulatoires (UCSA)]. All centers were required to be in the Paris metropolitan region so that HBV-infected patients could be referred to a single hospital (Saint-Antoine Hospital, Paris) for subsequent care.

The target screening population was persons potentially eligible for HBV-testing in healthcare centers, regardless of any HBV-testing recommendations. From September 2010 to August 2011, volunteers were asked to participate during their regular consultation if  $\geq 18$  years old and could be available for further contact. Since one major factor steering the decision to test in practice is complete certainty of prior HBV-infection or vaccination status, participants with a confirmed HBsAg-positive, anti-HBsAg antibody-positive, or anti-HBcAb antibody-positive test (requiring proof of result) were not included. This means that participants were still eligible if they declared having a previous test or vaccination but were unable to provide proof. Participants whose result was negative for all three HBV serological markers  $> 6$  months prior were also eligible. Importantly, no participant was excluded based on nationality, legal situation or access to government-provided healthcare. All participants provided written informed consent in their native language and the protocol was approved by the Hôtel-Dieu Hospital Ethics Committee (Paris, France) in accordance with the Helsinki Declaration.

### HBV risk-factor questionnaire

A questionnaire was administered by a trained clinical research assistant during a face-to-face interview with the participant. Questions were asked in lay terms on a variety of socio-demographic characteristics (age, sex, country of origin, parent’s country of origin, education, employment status) and healthcare coverage. A section on risk-factors of HBV transmission was modeled from CDC testing recommendations [7] and a previous questionnaire developed by the Institut de Veille Sanitaire [6], as well as other potential risk-factors. HBV-endemicity of birth country was established according to WHO classification (prevalence of HBsAg-positive individuals): high ( $> 8\%$ ), intermediate (2–8%), and low ( $< 2\%$ ) [17]. Participants were also asked whether they had been vaccinated against HBV (verification of vaccination card was not performed).

### HBV serological battery and definition of HBV-infection status

Full screening procedures have been detailed elsewhere [18] and are described in the supplementary file (Methods S1). HBV-infection status was based on serology and defined as in Figure 1. All HBsAg- and isolated anti-HBcAb positive individuals were contacted for a comprehensive medical exam at Saint-Antoine Hospital (Paris, France) in accordance with European recommendations [19].

HBV infection status	HBV serology		
	HBsAg	anti-HBc Ab	anti-HBs Ab
HBsAg-positive	+	+/-	+/-
Resolved infection	-	+	+
Isolated anti-HBc Ab+	-	+	-
Vaccinated	-	-	+
Non-immunized	-	-	-

**Figure 1. Definition of HBV infection status.**  
doi:10.1371/journal.pone.0092266.g001

### Assessing HBV-screening in practice

Three major facets of HBV-testing were evaluated. First, patients were asked whether they had a previous HBV-test. Second, participating physicians were asked via separate questionnaire if they would have tested the participant regardless of inclusion in the OPTISCREEN-B study. Physicians were encouraged not to change their habitual HBV screening practices. Of note, no center-specific, regional, or national recommendations for HBV-screening were available. In addition, they were not given study questionnaires filled out by participants nor a checklist of CDC testing recommendations. Finally, we applied the CDC's HBV screening recommendations (Figure 2), determining that a given participant would be tested if they stated yes for any one of the listed risk-factors in their questionnaire [7].

### Statistical analysis

We determined the predictive capacity of (1) a previous HBV-test, (2) physicians' discretion, and (3) CDC recommendations in testing HBsAg-positive individuals. Sensitivity (Se), specificity (Sp), positive and negative predictive value (PPV and NPV, respectively) were estimated for each testing condition. Area under the receiving operator characteristic (AUROC) was used to estimate  $(Se+Sp)/2$  and were compared between testing strategies using a test of equality of ROC areas from an algorithm developed by DeLong et al [20].

In order to evaluate risk-factors for a (1) a previous HBV-test, (2) physicians' discretion, and (3) HBsAg-positive status, we used random-effects logistic regression to determine the univariate association between risk-factors and each outcome (previous HBV-test, physicians' discretion for HBV test, and HBsAg-positive status) while accounting for within-center correlation. With a solely predictive objective in mind, a multivariable logistic model was then constructed in a forward-stepwise fashion, selecting risk-factors with a  $p$ -value  $<0.05$  and testing their significance when added to the model using a likelihood ratio test. After developing the full model, covariates with  $p$ -values  $>0.05$  were then removed one-by-one to obtain the final model. Specification error was tested by a link test for single-equation models without accounting for within-center correlation. Since many of the covariables were expected to be highly associated, tolerance (for any one variable,

defined as  $1-R^2$  determined when all other variables are regressed on that variable) and variance inflation factor (VIF,  $1/tolerance$ ) were used to determine the extent of collinearity. If all variables in the model are uncorrelated, both statistics are expected to be 1.

All statistical analyses were performed using STATA (v12.1, College Station, TX, USA) statistical software and significance was determined using a  $p$ -value  $<0.05$ .

## Results

### Study population

Study flow diagram is provided in Figure 3. Among the 3929 individuals included in analysis, demographic characteristics and prevalence of various risk-factors for HBV transmission are presented in Table 1. Among the more commonly focused groups of individuals at risk for HBV-infection, 43.8% were born in a country of intermediate or high HBV-endemicity, 45.7% had  $>1$  sexual partner 12-months prior, 23.1% had either no healthcare or healthcare assistance [currently using programs provided by the French government in the form of a Couverture Médicale Universelle (CMU) or an Aide Médicale d'Etat (AME)], 10.6% were men who have sex with men (MSM), and 0.6% were intravenous drug users (IDUs).

Overall, there were 85 (2.2%) participants with positive HBsAg-serology, 528 (13.4%) with resolved HBV-infection, 131 (3.3%) with isolated anti-HBc Ab, 1710 (43.5%) vaccinated, and 1475 (37.5%) non-immunized. As shown in Table 2, many of the participants from high HBV-endemic countries had either positive HBsAg-serology or previous HBV-infection (58.4%). Of note, approximately one-third of participants were non-immunized across all HBV risk groups, with the exception of those from an intermediate HBV-endemic country (55.7% non-immunized).

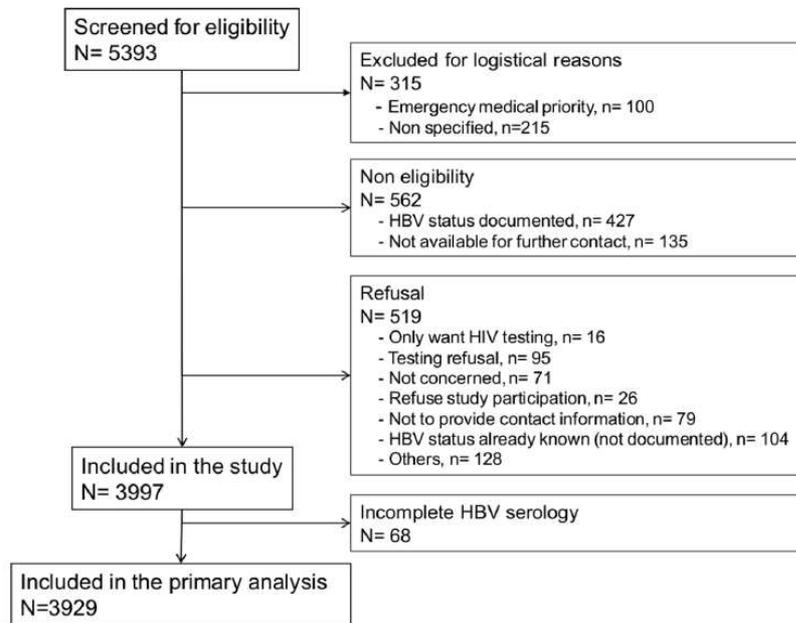
### Performance of HBV-screening practices

**Previous HBV-testing.** Overall, 1199 (30.5%) participants claimed that they had been previously tested for HBV. Unsurprisingly, previous testing practices did not reach the majority of HBV-infected participants (Table 3), indicated by a poor Se (36.5%) and PPV (2.6%). This translates into 54/85 HBsAg-positive patients who would have benefited from HBV-testing and conversely 1168 persons who had a previous test without HBsAg.

### Populations recommended or required for routine testing for chronic hepatitis B virus (HBV) infection

- Persons born in regions of high and intermediate HBV endemicity (HBsAg prevalence  $\geq 2\%$ )
- U.S.-born persons not vaccinated as infants whose parents were born in regions with high HBV endemicity ( $\geq 8\%$ )
- Injection- drug users
- Men who have sex with men
- Persons needing immunosuppressive therapy including chemotherapy, immunosuppression related to organ transplantation and immunosuppression for rheumatologic or gastroenterologic disorders
- Persons with elevated ALT/AST of unknown etiology
- Donors of blood, plasma, organs, tissues or semen
- Hemodialysis patients
- All pregnant women
- Infants born to HBsAg-positive mothers
- Household, needle sharing or sex contacts of persons known to be HBsAg positive
- Persons who are the sources of blood or body fluids for exposures that might require postexposure prophylaxis (e.g. needlestick, sexual assault)
- HIV positive persons

**Figure 2. CDC recommendations for HBV screening.**  
doi:10.1371/journal.pone.0092266.g002



**Figure 3. Study Flow Diagram.**  
doi:10.1371/journal.pone.0092266.g003

With an AUROC at 0.53 (95%CI: 0.48-0.58), previous testing did not appropriately identify HBsAg-positive participants.

**HBV-testing as recommended by the physician.** When asked if a participant needed HBV-testing, physicians recommended that 2615 (66.6%) should be tested. As shown in Table 3, physicians were likely to test HBV-infected individuals (Se = 87.1%). Nevertheless, 11/85 HBV infected patients would have missed the opportunity for HBV-testing and a large number of individuals would have been tested despite being non vaccinated or immunized (Sp = 33.9%).

**Applying CDC guidelines for HBV-testing.** When using CDC HBV screening recommendations [7] (Figure 2), all infected patients would have been tested for HBV (Se = 100%). Consequently, the area under the ROC was significantly higher for CDC recommendations (0.66) than physicians' discretion (0.61) or even previous HBV-test (0.53) ( $p < 0.0001$ ).

#### Differentiating HBV-screening practices within HBV-infection groups

Since HBsAg-positive, resolved HBV-infection, and isolated anti-HBc Ab participants all had exposure to HBV, it would be extremely difficult to clinically differentiate the need for HBV testing between them. We conducted sensitivity analysis in which these three groups were compared to vaccinated or non-immunized patients. As shown in Table 4, there were no substantial differences in Se and Sp between the three categories, regardless of the HBV-screening practice considered. Among those not exposed to HBV; 975 (30.6%) had a previous test, 2074 (65.1%) were recommended screening by the physician, and 2015 (63.3%) would have been tested when applying CDC recommendations.

#### Contrasting determinants of HBV testing practices to HBsAg-positive status

Univariate analysis examining the determinants of individual HBV testing practices and HBsAg-positive serology are found in Table S1. In multivariable analysis (Table 5), the following groups were significantly associated with having been previously tested for HBV: claimed to have been vaccinated, parents from high HBV-endemic region, having a surgical intervention in a high HBV-endemic region, close contact with an HBV-infected individual, MSM, IDU, previously incarcerated, and having more than one sexual partner (lifetime or within the past 12 months). Of note, participants not currently under the national health plan were not significantly associated with a previous HBV test in the final model.

With respect to physician's discretion, participants with younger age, with parents from a high HBV-endemic region, previously incarcerated, with a health insurance plan other than the national social security, and with >1 sexual partner within the last 12 months were more likely to be tested for HBV in the multivariable model. Meanwhile, participants claiming to be vaccinated and MSM were significantly less likely to be tested by the physician.

Finally, independent determinants of HBsAg-positive serology were identified as follows: male gender, born in and having parents from a high HBV-endemic region, close contact with an HBV-infected individual, IDU, and having a health insurance plan other than national social security. As expected, those claiming to have been previously vaccinated were significantly less at risk of being HBsAg-positive ( $p = 0.02$ ).

#### Discussion

Our study is one of the largest and more recent examining HBV screening in a population with diverse HBV risk-factors performed in European country. We observed that individuals coming from intermediate and high HBV-endemic regions are in most need of HBV-testing and, while these individuals were more likely to be

**Table 1.** Characteristics of the study population.

	<i>n</i> (%) (N = 3929)
Male	2196 (55.9)
Age* [N = 3928]	33 (25–45)
Claimed to have been vaccinated	1384 (35.2)
HBV prevalence of birth country	
Low (<2.0%)	2208 (56.2)
Intermediate (2.0–8.0%)	805 (20.5)
High (>8.0%)	916 (23.3)
Parents born in high HBV-endemic region [N = 3916]	1113 (28.4)
Traveled to high HBV-endemic region <sup>1</sup>	1155 (29.4)
Sought care in high HBV-endemic region	804 (20.5)
Health insurance plan	
Social security	3023 (76.9)
CMU <sup>2</sup>	227 (5.8)
AME <sup>3</sup>	177 (4.5)
Other	28 (0.7)
None	474 (12.1)
Surgical intervention	2437 (62.0)
Received transfusion before 1992	133 (3.4)
Received acupuncture	537 (13.7)
Received tattoos	530 (13.5)
Received piercing	1706 (43.4)
Close contact with an HBV + individual	304 (7.7)
Number of lifetime sexual partners	
0–1	690 (17.6)
2–9	1717 (43.7)
≥10	1522 (38.7)
>1 sexual partner within the last 12 months	1797 (45.7)
Men who have sex with men	416 (10.6)
Nasal drug-use	431 (11.0)
Intravenous drug-use	23 (0.6)
Long-term stay at a medical center	155 (4.0)
Previously incarcerated	201 (5.1)
Main clinical services provided at recruiting center	
General care and testing	1108 (28.2)
Free and anonymous STD testing	1859 (47.3)
Immigrant and low SES care	913 (23.2)
Care and testing for incarcerated individuals	49 (1.2)

\*Median (IQR) given instead.

<sup>1</sup>Period of stay was longer than 3 months.

<sup>2</sup>Couverture médicale universelle, health insurance coverage that is given to persons living in precarious situations (i.e. unemployed, poverty, etc.).

<sup>3</sup>Aide médicale d'état, health insurance generally given to immigrants without proper documentation.

doi:10.1371/journal.pone.0092266.t001

previously tested for HBV, they were not likely to be screened by the physician. More concerning was that individuals without national health insurance were at significant risk of having HBsAg-positive serology, yet were not likely to have had a previous HBV-test. The fact that physicians identified the need to test this specific population suggests that targeted campaigns are feasible. This study has particular interest in France, which hosts a large number of immigrants from intermediate to high HBV-endemic regions

and is increasing funds for larger health coverage among them [21].

Certain caution should be given to the generalizability of our results. We observed a 2.2% prevalence of chronically HBV-infected individuals and 18.9% with past HBV-infection, corresponding to the prevalence criteria for moderate HBV-endemic countries. These estimates are almost two times higher than those observed in population-based studies in French metropolitan regions (HBsAg-positive: 0.8 and past HBV-infection: 10.8% [6]). These differences can be explained by a number of factors. First, we included a higher proportion of marginalized populations, such as immigrants, persons from lower socioeconomic status, and those without healthcare or needing healthcare assistance. Accordingly, there were roughly four-times more individuals born in high-HBV endemic countries in our study population (23.3%) than estimates from the Ile-de-France region (5.4%) [22]. It should be stated that these populations are usually underrepresented or ignored in prevalence estimates [6,14,23]. Second, our study population was mainly seeking care at free and anonymous STD testing centers and was also slightly younger than the general population (median age: 33 versus 39, respectively) [24]. Third, we excluded any patient with a confirmed, positive test for HBsAg, anti-HBsAg Ab and/or anti-HBcAb. The reasons for this exclusion criterion were driven by our clinical experience. Taken together, our intent was not to represent the general population in what might be considered a “universal” screening campaign, rather those individuals who could be potentially eligible for HBV testing specifically in healthcare settings with screening, prevention, and/or vaccination services.

Judging from previous HBV-testing, it would appear that screening practices had been based on a wide-range of at-risk populations, but a proportionally higher amount of testing was performed among IDU, MSM, and persons with more than one sexual partner. When comparing these results to HBsAg-positive individuals, IDU and those without health insurance were certainly at need for screening, but previous testing practices would seem, as previously suggested [13], to overemphasize sexual practice as a risk-factor.

We also clearly demonstrate that CDC recommendations allow for a more efficient testing strategy than via physicians' discretion or previous testing strategies. When looking at individual classification probabilities, it comes as no surprise that CDC criteria, with thirteen extremely diverse criteria, had perfect sensitivity in our study. In addition, a major advantage of the CDC recommendations is its capacity to practically eliminate missed opportunities of HBV-testing (i.e. patients needing testing who were not tested), contrary to physician's discretion where 12.9% of HBsAg-positive patients would not have been tested for HBV. However, screening recommendations such as these come with the disadvantage of many tests, the extent of which has not yet been formally evaluated. From our data, the specificity was remarkably poor, putting into question whether the current recommendations are too overreaching. Still, the specificity of physician's discretion for HBV-testing was very similar to CDC recommendations, implying that there could be some benefit to applying these recommendations.

Nevertheless, one important consideration when testing for HBV is the complexity of HBV infection itself. HBV-exposed individuals (i.e. HBsAg-positive, resolved infection, isolated HBcAb-positive) all share common transmission risk-factor patterns, yet not all are infected. We observed that the Se and Sp of these three infection groups did not change when compared to nonimmunized/vaccinated individuals, suggesting that all strategies share the common difficulty of distinguishing HBV-infected

**Table 2.** HBV-infection status within groups of risk-factors for HBV transmission.

HBV infection status	N	Zone of HBV-endemicity			>1 sexual partner within 12 mo.s	MSM	IDU
		Low	Int.	High			
	<i>n</i> = 3929	<i>n</i> = 2208	<i>n</i> = 805	<i>n</i> = 916	<i>n</i> = 1797	<i>n</i> = 416	<i>n</i> = 23
HBsAg-positive	85 (2.2)	1 (0.1)	15 (1.9)	69 (7.5)	18 (1.0)	1 (0.2)	2 (8.7)
Resolved infection	528 (13.4)	52 (2.4)	119 (14.8)	357 (39.0)	138 (7.7)	39 (9.4)	1 (4.4)
Isolated Anti-HBcAb	131 (3.3)	5 (0.2)	17 (2.1)	109 (11.9)	29 (1.6)	9 (2.2)	3 (13.0)
Vaccinated	1710 (43.5)	1368 (62.0)	206 (25.6)	136 (14.9)	1009 (56.2)	248 (59.6)	9 (39.1)
Non immunized	1475 (37.5)	782 (35.4)	448 (55.7)	245 (26.8)	603 (33.6)	119 (28.6)	8 (34.8)

HBV, hepatitis B virus; Int., intermediate; MSM, men who have sex with men; IDU, intravenous drug use.  
doi:10.1371/journal.pone.0092266.t002

individuals. Our findings highlight that recommendations should address this particular issue.

Several other limitations need to be addressed in our study. First, CDC recommendations for HBV screening were discussed during investigator meetings and the on-site presence of OPTISCREEN-B study personnel was fairly obvious. Even though we explicitly asked physicians if they would have tested each individual for HBV despite participating in the study, we cannot rule out any potential observation bias that physicians were more inclined to test for HBV. Second, since this was a convenience sample from a previous validation study, we did not incorporate any specific sampling scheme in the study design and therefore our results were not corrected to represent the general population using weighted estimates. Furthermore, as an ancillary objective was to comprehensively evaluate the clinical status of all HBV-infected patients, we chose not to include an overly large catchment area so that all patients could be followed at a single center. Third, there were certain issues concerning the models. Many risk-factors were highly correlated, especially between parents from high endemic countries, no health insurance plan, and born in intermediate/high HBV-endemic regions. The collinearity of these variables had most likely a modest impact on the models, as determined by the variance inflation factors. Model overfitting could have also occurred when predicting risk-factors for HBsAg-positive status, in particular for IDU and born

in intermediate/high HBV-endemic regions. However, due to their importance, we decided not to exclude them from the model. Finally, despite the majority of exclusions being due to prior confirmed tests and not for logistical reasons, there was a notable percentage of patients refusing participation in the study. However, it should be stated that participation rates in our study were similar, if not higher, than previous studies.[13,25,26] Notwithstanding these limitations, this study does have several important features, including diverse recruiting centers, large number of participating physicians, broad inclusion criteria, and complete HBV serology.

In conclusion, although our study population may not be fully representative of the general population, we demonstrate that more emphasis needs to be placed on testing individuals from intermediate to high HBV-endemic countries, IDUs, and limited access to health care; but not necessarily those with increased sexual activity. CDC recommendations may provide additional benefit when compared to physicians' discretion, yet both have the disadvantage of many tests. Future research should aim at increasing awareness of HBV-infection status with the use of rapid HBV testing, whose ease of use could meet the need for an immediate testing result. These testing strategies are reliable [18] and could increase linkage to care, thereby reducing lost to follow-up and possibly increasing cost-effectiveness. Although our study focused on more successful strategies to screen infected individuals

**Table 3.** Performance of testing practices for HBsAg-positive individuals.

	N	HBsAg-positive <i>n</i> (%)		Classification probabilities (%)				
		Yes ( <i>n</i> = 85)	No ( <i>n</i> = 3844)	AUROC (95%CI)	Se	Sp	PPV	NPV
<b>Previous test</b>								
Yes	1199	31 (36.5)	1168 (30.4)	0.530 (0.478–0.582)	36.5	69.6	2.6	98.0
No	2730	54 (63.5)	2676 (69.6)					
<b>Test per physician's discretion<sup>1</sup></b>								
Yes	2615	74 (87.1)	2541 (66.1)	0.605 (0.568–0.641)	87.1	33.9	2.8	99.2
No	1313	11 (12.9)	1302 (33.9)					
<b>Test per CDC recommendations<sup>2</sup></b>								
Yes	2735	85 (100)	2650 (68.9)	0.655 (0.648–0.663)	100	31.1	3.1	100
No	1194	0	1194 (31.1)					

<sup>1</sup>If the study physician would have tested the participant for HBV per study center's protocol. One non-exposed participant had missing information and was excluded from this analysis.

<sup>2</sup>If a participant would have been tested using the Center for Disease Control and Prevention (CDC) criteria for HBV screening [7].

doi:10.1371/journal.pone.0092266.t003

**Table 4.** Comparison of testing practices with respect to HBV-infection status.

	N	HBV-disease status <i>n</i> (%)			
		HBsAg positive	Resolved infection	Isolated Anti-HBc Ab	Non immunized/Vaccinated
<b>Previous test<sup>1</sup></b>		( <i>n</i> = 85)	( <i>n</i> = 528)	( <i>n</i> = 131)	( <i>n</i> = 3185)
Yes	1199	31 (36.5)	147 (27.8)	46 (35.1)	975 (30.6)
No	2730	54 (63.5)	381 (72.2)	85 (64.9)	2210 (69.4)
<i>Se/Sp</i> *		<i>36.5/69.4</i>	<i>27.8/69.4</i>	<i>35.1/69.4</i>	—
<i>AUROC</i> *		<i>0.529</i>	<i>0.486</i>	<i>0.523</i>	—
<b>Test per physician's discretion<sup>1</sup></b>		( <i>n</i> = 85)	( <i>n</i> = 528)	( <i>n</i> = 131)	( <i>n</i> = 3184)
Yes	2615	74 (87.1)	376 (71.2)	91 (69.5)	2074 (65.1)
No	1313	11 (12.9)	152 (28.8)	40 (30.5)	1110 (34.9)
<i>Se/Sp</i> *		<i>87.1/34.9</i>	<i>71.2/34.9</i>	<i>69.5/34.9</i>	—
<i>AUROC</i> *		<i>0.610</i>	<i>0.530</i>	<i>0.522</i>	—
<b>Test per CDC recommendations<sup>2</sup></b>		( <i>n</i> = 85)	( <i>n</i> = 528)	( <i>n</i> = 131)	( <i>n</i> = 3185)
Yes	2735	85 (100.0)	505 (95.6)	130 (99.2)	2015 (63.3)
No	1194	0	23 (4.4)	1 (0.8)	1170 (36.7)
<i>Se/Sp</i> *		<i>100/36.7</i>	<i>95.6/36.7</i>	<i>99.2/36.7</i>	—
<i>AUROC</i> *		<i>0.684</i>	<i>0.662</i>	<i>0.680</i>	—

\*Comparing HBV-status in column with non-immunized/vaccinated individuals.

<sup>1</sup>If the study physician would have tested the participant for HBV per study center's protocol.

<sup>2</sup>If a participant would have been tested using the Center for Disease Control and Prevention (CDC) criteria for HBV screening.[7].

doi:10.1371/journal.pone.0092266.t004

**Table 5.** Determinants of testing practices and HBsAg-positive status.

Risk-factor	Previous HBV-test N = 3916*		Eligible for HBV screening per physician's discretion <sup>1</sup> N = 3914**		HBsAg-positive serology N = 3916*	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Female vs male	—	—	—	—	0.50 (0.31–0.82)	0.006
Age (per year)	—	—	0.98 (0.98–0.99)	<0.001	—	—
Claimed to have been vaccinated	2.50 (2.14–2.91)	<0.001	0.26 (0.21–0.30)	<0.001	0.36 (0.16–0.82)	0.02
Parents from high HBV-endemic region	1.62 (1.35–1.94)	<0.001	1.32 (1.08–1.61)	0.006	4.05 (2.17–7.55)	<0.001
Surgical intervention in high HBV-endemic region	1.31 (1.11–1.53)	0.001	—	—	—	—
Close contact with HBV + individual	1.82 (1.40–2.37)	<0.001	—	—	2.30 (1.23–4.30)	0.009
Men who have sex with men	3.03 (2.40–3.83)	<0.001	0.74 (0.58–0.96)	0.02	—	—
Intravenous drug-use	4.33 (1.44–13.03)	0.009	—	—	19.05 (3.18–114.06)	0.001
Previously incarcerated	1.52 (1.07–2.15)	0.02	1.59 (1.01–2.51)	0.04	—	—
Born in Int/High HBV-endemic region (>2.0%)	—	—	—	—	32.92 (4.37–248.08)	0.001
No health insurance plan <sup>2</sup>	—	—	1.78 (1.36–2.32)	<0.001	1.87 (1.04–3.36)	0.04
>1 lifetime sexual partner	2.04 (1.60–2.62)	<0.001	—	—	—	—

For each endpoint, all variables in the risk-factor column were used in the multivariable logistic regression model except for those with “—”. Further details on model construction are provided in Table S1.

\*Thirteen patients were excluded from analysis as they had missing data on parent's geographical origin.

\*\*Fifteen patients were excluded from analysis as 13 had missing data on parent's geographical origin, one had missing age, and one had missing physician's recommendation for testing.

<sup>1</sup>Endpoint defined as if the study physician would have tested the participant for HBV per study center's protocol.

<sup>2</sup>Includes participants with government assistance (CMU, AME) and “other” health insurance plans.

doi:10.1371/journal.pone.0092266.t005

and ignored the clinical implications of a negative test, it should be further evaluated whether testing can be used as a gateway for HBV vaccination among non-immunized individuals.

## Supporting Information

**Table S1** Univariate analysis for testing practices and HBsAg positive status. (DOCX)

**Methods S1** Complete HBV serological battery. (DOCX)

## Acknowledgments

We wish to thank all study participants as well as all medical and paramedical centers participating in the study and the data management center, especially Frédéric Chau, Frédéric Fotre, Isabelle Goderel and Grégory Pannetier. We also acknowledge Samia Hicham, Judith Leblanc, Manuela Sebire and Farid Djoumad for their extraordinary effort in data collection at the various sites and, in particular, Hayette Rougier for study co-ordination.

The OPTISCREEN-B study group:

Coordinating center: Pierre-Marie Girard, Karine Lacombe, Julie Bottero, Hayette Rougier, Samia Hicham, Judith Leblanc, Manuela Sebire, Farid Djoumad. Scientific advisors: Maud Lemoine, Joël Gozlan, Anders Boyd. Data management center: Fabrice Carrat, Frédéric Chau, Frédéric Fotre, Isabelle Goderel and Grégory Pannetier.

The participating clinical site investigators are as follows: O Picard (CDAG Saint-Antoine Hospital), N Boo, G Muller, P Dhotte (CDAG Ville de Paris), V Matharan (Centre de Santé au Maire-Volta), B Varsat, G Delord (Département des Examens Périodiques de Santé, DEPS, CPAM de Paris), P Cazaux (DEPS, Stalingrad site), (Centre d'examen de santé de l'Adulte de la CPAM de Paris, Stalingrad site), M Bary (Centre de la Croix Rouge Moulin Joly), MD Pauti, J Nau (Centre de Médecins du Monde, CASO), J Lebas, V Vasseur, O Cha (Policlinique Saint-Antoine Hospital), P Campa (Consultation Voyageurs Saint-Antoine Hospital), B Silbermann (UCSA), A Collignon (Laboratoire Saint-Marcel).

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JB AB ML FC KL PMG. Performed the experiments: JG AC NB PD BV GM OC NV JN PC BS MB. Analyzed the data: JB AB KL. Contributed reagents/materials/analysis tools: JB AB ML JG FC AC NB PD BV GM OC NV JN PC BS MB PMG KL. Wrote the paper: JB AB ML JG FC AC NB PD BV GM OC NV JN PC BS MB PMG KL.

## References

- Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, et al. (2005) A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 34: 1329–1339.
- WHO (2012) Hepatitis B: World Health Organization Fact Sheet 204. 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
- Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, et al. (2011) The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference\*. *J Viral Hepat* 18 Suppl 1: 1–16.
- ELPA (2010) Report on hepatitis patient self-help in Europe. European Liver Patients. Association: <http://www.hepcppa.org/wp-content/uploads/2011/11/Report-on-Patient-Self-Help.pdf>.
- IOM (2010) Institute of Medicine. Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. The National Academies Press.
- Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC (2006) Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence\\_b\\_c/index.htm](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/index.htm).
- Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, et al. (2008) Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 57: 1–20.
- Cruzen R, Goritz AS (2012) Public awareness and practical knowledge regarding Hepatitis A, B, and C: a two-country survey. *J Infect Public Health* 5: 195–198.
- Xiong M, Nguyen RH, Strayer L, Chanthanouvong S, Yuan JM (2013) Knowledge and Behaviors Toward Hepatitis B and the Hepatitis B Vaccine in the Laotian Community in Minnesota. *J Immigr Minor Health*.
- Tosini S, Rioux C, Pelissier G, Bouvet E (2009) Étude de perception des risques de l'hépatite virale B et de sa prévention vaccinale dans une Consultation de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) parisienne en 2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2009 20–21: 217–220.
- Coates TJ, Richter L, Caceres C (2008) Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better. *Lancet* 372: 669–684.
- DGS (2009) Plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009–2012). [http://www.sante-sportsgouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_hepatites\\_2009\\_2012.pdf](http://www.sante-sportsgouv.fr/IMG/pdf/Plan_hepatites_2009_2012.pdf).
- Spenato N, Boulinguez S, Mularczyk M, Molinier L, Bureau C, et al. (2013) Hepatitis B screening: Who to target? A French sexually transmitted infection clinic experience. *J Hepatol* 58: 690–697.
- Hu DJ, Xing J, Tohme RA, Liao Y, Pollack H, et al. (2013) Hepatitis B testing and access to care among racial and ethnic minorities in selected communities across the United States, 2009–2010. *Hepatology*.
- Perumalswami PV, Factor SH, Kapelusznik L, Friedman SI, Pan CQ, et al. (2013) Hepatitis Outreach Network: A practical strategy for hepatitis screening with linkage to care in foreign-born communities. *J Hepatol* 58: 890–897.
- Wong WW, Woo G, Jenny Heathcote E, Krahn M (2011) Cost effectiveness of screening immigrants for hepatitis B. *Liver Int* 31: 1179–1190.
- WHO (2002) Hepatitis B. [http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB\\_who\\_dcsr2002\\_2.pdf](http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who_dcsr2002_2.pdf).
- Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Lemoine M, Carrat F, et al. (2013) Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France. *J Hepatol* 58: 473–478.
- EASL (2012) EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 57: 167–185.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44: 837–845.
- IGF (2010) Inspection Générale des Finances. Analyse de l'évolution des dépenses au titre de l'aide médicale d'État, rapport officiel <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/104000685/0000.pdf>.
- Insee (2009) Recensement 2009, exploitation principale. [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=20&ref\\_id=poptc02501](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=20&ref_id=poptc02501).
- ECDC (2010) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. ECDC technical report, Stockholm, October 2010. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101012\\_TER\\_HepBandC\\_survey.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101012_TER_HepBandC_survey.pdf).
- Insee (2010) Évolution de l'âge moyen et de l'âge médian de la population jusqu'en 2014. [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref\\_id=NATnon02147](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=NATnon02147).
- d'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, Le Vu S, Pateron D, et al. (2012) Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 emergency departments. *Arch Intern Med* 172: 12–20.
- Scott C, Day S, Low E, Sullivan A, Atkins M, et al. (2010) Unselected hepatitis C screening of men who have sex with men attending sexual health clinics. *J Infect* 60: 351–353.

## **2. Evaluation de l'état d'avancement de la maladie hépatique des patients infectés et Statut des personnes ayant des anticorps anti-HBc isolés**

Afin à terme d'évaluer l'impact médico-économique de différentes stratégies de dépistage, l'état d'avancement de la maladie hépatique des patients avec une hépatite B chronique au moment du dépistage a été être évalué. L'objectif de ce travail était de documenter l'état clinique des personnes présentant des anticorps anti-HBc isolés et des personnes infectées par le VHB dans les mois suivant le dépistage.

### *Statut des personnes ayant des anticorps anti-HBc isolés*

Pour les patients porteurs d'un anticorps anti-HBc isolé, le suivi a consisté en la réalisation systématique d'une PCR VHB permettant d'identifier parmi ces patients ceux porteurs d'une hépatite B occulte. Parmi les 128 personnes porteuses d'anticorps anti-HBc isolé, 100% avaient une charge virale VHB indétectable. Ces personnes ont donc été considérées comme probablement guéries d'une hépatite B ancienne.

### *Etat clinique des personnes infectées par le VHB*

En cas d'infection VHB avérée, l'évaluation de l'état d'avancement de la maladie hépatique et la décision de prise en charge thérapeutique se sont faites conformément aux recommandations internationales en vigueur [28]. Dans la mesure du possible et afin de limiter le risque d'erreur d'évaluation, le diagnostic précis a été posé à l'issue de deux consultations espacées de quelques mois.

Sur les 85 personnes dépistées AgHBs (+) lors de la phase I, 11 (13%) ont été perdues de vue malgré les nombreuses relances réalisées. Parmi les 74 personnes ayant eu une bénéficié d'une évaluation médicale complète, un patient (1.4%) a été dépisté au stade de carcinome hépatocellulaire (CHC), 11 (15.1%) ont une hépatite B chronique active avec fibrose significative ou comorbidité hépatique, 5 (6.8%) étaient des immunotolérants à charge virale très élevée (dont une femme enceinte). Au total, douze personnes (16.2%) ont bénéficié d'un traitement antiviral (Tableau 6).

Lors de la phase II, 8 personnes ont été dépistées porteuses de l'AgHBs ; parmi elles 6 ont été dépistées par sérologie standard (résultat différé) et 2 par tests rapides (résultat immédiat). Au total, plus de 5 mois après leur dépistage, seules 2 personnes (25%) ont

consulté en centre spécialisé pour évaluation de leur maladie hépatique soit 1 personne sur les 6 dépistées en sérologie ELISA (16.7%) et 1 personne sur les 2 dépistées en test rapide (50%). Au vu de la faiblesse des effectifs aucune conclusion quant à l'impact de la méthode de dépistage sur la juste prise en charge des sujets infectés n'a pu être portée.

Tableau 6 : Stade de l'hépatopathie

	OSB I	OSB II
<b>AgHBs +</b>	85	8
<b>Perdus de vue</b>	11 (13%)	6 (75%)
<b>Patients ayant eu une évaluation complète du VHB</b>	74	2
<b>dont :</b>	dont :	dont :
- CHC	- 1 (1.4)	-
- CHB active avec fibrose $\geq$ F2 ou comorbidité	- 11 (15.1)	-
- CHB active sans fibrose significative	- 12 (16.4)	- 1 (50)
- Immunotolérance	- 5 (6.8)	-
- Portage chronique inactif	- 45 (60.8)	- 1 (50)

Ces données ont servi de point de départ à une évaluation plus large menée sur l'ensemble des personnes non co-infectées par le VIH ayant consulté dans le service de maladies infectieuses suite à un dépistage VHB positif effectué entre le 01/01/2010 et le 30/06/2013. Les résultats de cette évaluation, globalement très superposables aux données rapportées ci-dessus, ont été présentés au congrès de l'AFRAVIH en 2014 [29].

# Présentation clinique des patients infectés par le VHB au moment du dépistage

Kelly M.<sup>1</sup>, Dutasta F.<sup>2</sup>, Girard PM.<sup>3,4</sup>, Lacombe K.<sup>3,4</sup>, Botero J.<sup>2,3,4</sup>

## CONTEXTE

Avec plus d'un tiers de la population mondiale en contact avec le virus de l'hépatite B (VHB) et 350 millions de personnes infectées chroniques dont environ 14 millions en Europe [1], l'hépatite B est une des maladies infectieuses chroniques les plus fréquentes notamment dans les pays occidentaux.

En dépit d'une morbidité importante, la majorité des personnes infectées par le VHB ne sont pas diagnostiquées réalisant un réservoir capable de transmettre cette infection. En France, on estime que 55% des personnes infectées ignorent leur statut [2].

Ces données ont conduit à élaborer et évaluer dans les pays occidentaux des stratégies de dépistage ciblant les personnes les plus à risque d'infection [3]. L'évaluation médico-économique de ces stratégies nécessite de prendre en compte l'état d'avancement de la maladie hépatique au moment du dépistage. Pour autant, ces données sont rares dans la littérature et nécessitent d'être régulièrement actualisées.

## OBJECTIFS

L'objectif de cette étude était de décrire la situation clinique des patients suite à un dépistage positif pour le VHB et de déterminer l'opportunité d'une prise en charge thérapeutique selon les recommandations.

## PATIENTS ET METHODES

Cette étude monocentrique et rétrospective a inclus tous les sujets adultes suivis dans le service des maladies infectieuses de l'hôpital Saint Antoine et dépistés positifs pour une infection VHB (AgHbs positif) sans co-infection par le VIH entre le 01/01/2010 et le 30/06/2013.

Tous les sujets ont bénéficié d'une évaluation clinique, biologique et morphologique de leur infection et étaient suivis au moins 6 mois pour déterminer au mieux leur situation clinique vis-à-vis du VHB. L'indication au traitement a été évaluée en appliquant les recommandations EASL 2012.

L'ensemble des données collectées ont fait l'objet d'une analyse statistique pour décrire la population étudiée.

## RESULTATS

Population d'étude  
(Tableau 1 et 2)

Sur une période de 30 mois, 147 sujets ont été pris en charge dans le service des maladies infectieuses de l'hôpital Saint Antoine suite à un dépistage positif pour le VHB sans co-infection VIH.

La population étudiée était constituée principalement d'hommes (80%), jeunes (âge médian de 34 ans) et originaires de zone de prévalence élevée du VHB (86%).

Le mode de recrutement des patients était diversifié concernant aussi bien des centres de dépistage et soins primaires que des services hospitaliers.

	N=147
Homme n (%)	118 (80.2)
Age médian en années (IQR 25-75%)	34 (27-41)
Prévalence du VHB du lieu de naissance n (%)	
Faible (<2%)	2 (1.4)
Intermédiaire (2-8%)	19 (12.9)
Élevée (>8%)	126 (85.7)
IMC en Kg/m <sup>2</sup> (IQR 25-75%) (pour N=144)	22.8 (20.5-24.9)
Alcoolisme chronique (N=145)	
Oui n (%)	12 (8.3)
Non n (%)	133 (91.7)
Diabète (pour N=145) n (%)	3 (2.1)
HTA (pour N=145) n (%)	11 (7.6)
Dyslipidémie (pour N=145) n (%)	2 (1.4)

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients

Contact: julie.botero@sap.aphp.fr  
Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris

## RESULTATS

	N=147 n (%)
Bilan de santé de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie	11 (7.5)
Médecin généraliste	30 (20.5)
Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit	22 (15.1)
Service hospitalier	19 (12.4)
Centre de soins pour migrants	65 (44.5)

Tableau 2. Origine des patients dépistés positifs

## Délais de prise en charge

(Figure 2)

La durée de suivi des patients est hétérogène mais, avec une médiane de suivi de 270 jours (IQR25-75%: 126-688 jours), 95% des patients ont pu être classés dans une catégorie évolutive de leur maladie sur cette période.

Le délai médian entre le dépistage et le 1<sup>er</sup> contact hospitalier est inférieur à 1 mois et la durée médiane d'évaluation pour caractériser le patient est de 3 mois. Lorsqu'un traitement est institué (N=21), celui-ci est débuté après une médiane de 5 mois.

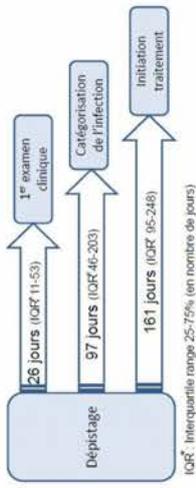


Figure 2. Délais médians de prise en charge

IQR<sup>\*</sup>: Interquartile range: 25-75% (en nombre de jours)  
ALAT (disponible pour N=142)  
> N: 26 (18.3)  
> 2N: 6 (4.2)

## VHB

	N=147
Médiane quantification Ag Hbs (IQR25-75%) (pour N=88)	1807 (273-5111)
Ag Hbs positif (N=142)	16 (11.3)
Charge virale VHB (pour N=141)	
Indétectable	17 (12.6)
10 ; 20000	74 (52.5)
12000 ; 20 000	24 (17.0)
120 000 ; 2 000 000	14 (9.9)
> 2 000 000	12 (8.5)

## Co-infection

	N=140
VHC (N=140)	2 (1.4)
VHD (N=141)	8 (5.7)

## Evaluation de la fibrose

Biopsie hépatique réalisée sur les 147 dossiers n (%)

	Fibrotest <sup>*</sup>	Fibroscan <sup>*</sup>	Score F retenu
	N=125	N=133	N=138
F0 ou F1	82 (65.6)	115 (86.5)	104 (75.4)
F1-F2	26 (20.8)	17 (12.3)	17 (12.3)
F2-F3	43 (34.4)	18 (13.5)	17 (12.3)
F3-F4	11 (8.8)	9 (6.8)	10 (6.3)
F4	6 (4.8)	7 (5.3)	4 (2.9)

Carcinome Hépatocellulaire

Tableau 3. Evaluation paraclinique des patients

## Evaluation des patients

(Tableau 3 et Figure 2)

En dehors d'un patient qui a présenté une forme aigue, tous les autres patients dépistés avaient un portage chronique de l'Ag Hbs.

Au total, 140 patients ont été complètement évalués sur plan diagnostique et évolutif de leur infection. Plus de la moitié des patients (N=77) ont un portage chronique inactif, un tiers (N=54) ont une hépatite chronique active et 6% (N=9) sont immunotolérants.

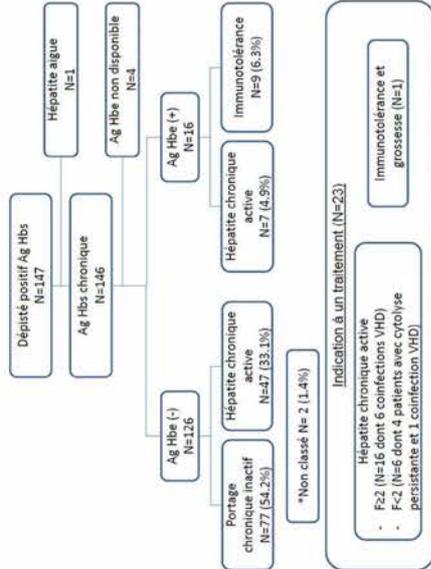
Huit patients (5.7%) avaient une co-infection VHD et 2 (1.4%) une co-infection VHC. L'évaluation de la maladie hépatique montre que 12% des patients ont une fibrose significative (≥F2), 12% sont « border line » (score F1-F2) et 6 patients (4.3%) sont déjà au stade de cirrhose. Deux patients présentent un carcinome hépatocellulaire (1 homme million de 30 ans coinfecté VHD et 1 homme norvégien de 36 ans non coinfecté ayant des antécédents familiaux de CHC).

## Traitement

(Figure 2)

Dans les suites du dépistage, 23 patients (16% des patients suffisamment évalués) ont une indication à l'introduction d'un traitement dont la répartition est précisée dans la figure 2.

Dans les faits, 2 patients migrants qui avaient une indication thérapeutique n'ont pu initier un traitement sur la période de l'étude du fait d'un problème de prise en charge sociale pour l'un et de retour sur le pays d'origine pour l'autre.



\*Non classé par insuffisance de données collectées

Figure 2. Evaluation et indication thérapeutique des patients dépistés positifs

## Limites de l'étude

Les principales limites de ce travail sont :

- la faible taille de l'effectif
- le biais de recrutement lié à une étude monocentrique et au caractère non exhaustif de la population dépistée pour laquelle on ne maîtrise les indications qui ont conduit au dépistage.

## CONCLUSION

En 2014, suite à un dépistage positif d'une infection par le VHB, la majorité des patients ont un portage chronique inactif.

Néanmoins, une proportion non négligeable des patients ont une hépatite chronique active et plus de 12% des patients ont une forme d'emblée évoluée de leur maladie (F2z, cirrhose, CHC) pouvant justifier d'un traitement.

Cette étude montre qu'il existe un retard diagnostique et de prise en charge au moment du dépistage devant conduire à réévaluer les stratégies mises en place.

## REFERENCES

- 1) Hatzakis A et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. J Virol Hepatol. 2011.
- 2) Miller F, Le Brech Y, Dahanouk-Aghajanian A, Antonia D, Desprez JAC (2008) Prévalence des Hépatites B et C en France en 2004. [http://www.santepubliquefrance.fr/observatoire/2008/prevalence\\_2008/hepatites](http://www.santepubliquefrance.fr/observatoire/2008/prevalence_2008/hepatites)
- 3) Ganeva J et al. Current Status of Hepatitis B Screening: Results of a Large Screening Study in a Low-Prevalence, Metropolitan Region. PLoS One. 2014.

## REMERCIEMENTS



Etude financée par l'ANRS, GILEAD et ROCHE pour les patients de la cohorte Optiscreen

## **C. Performances et Impact en pratique des tests rapides VHB**

### **1. Performances des tests rapides AgHBs et Ac anti-HBs**

Trois tests rapides de détection de l'antigène HBs et un test de détection des anticorps HBs ont été évalués : les tests AgHBs Vikia®, QuickProfile™ et Determine™ et le test AcHBs QuickProfile™.

#### **Tests rapides de détection de l'antigène HBs**

Avec des valeurs supérieures à 99%, les tests rapides de détection de l'antigène HBs ont tous une excellente spécificité. En terme de sensibilité les valeurs sont bonnes mais moins élevées : de 90.5% pour le test AgHBs QuickProfile™ à 96.5% pour le test Vikia®. La comparaison deux à deux des aires sous courbe ROC des trois tests antigéniques et du test ELISA n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les performances des tests Vikia® et Determine™ et celles du test sérologique de référence; en revanche on note une moindre performance diagnostique du test QuickProfile™ comparé au test sérologique et aux tests Vikia® et Determine™.

Les faux négatifs concernaient essentiellement des patients à titre AgHBs et Charge virale VHB faibles, au stade de portage chronique inactif. Les taux de discordances inter-lecteurs, compris entre 0.15 et 0.36%, quel que soit le niveau de formation des opérateurs, étaient très faibles pour les 3 tests AgHBs. Le test Vikia® était le test rapide AgHBs induisant le moins de discordances de lecture et dont l'impact de ces discordances était négligeable.

#### **Tests rapides de détection des anticorps anti-HBs**

L'analyse des performances du test AcHBs QuickProfile™ seul test de détection des anticorps anti-HBs ayant pu être disponible pour l'étude et ayant donc pu être évalué, objectivait une faible sensibilité de celui-ci (Se= 58.3%) sans corrélation entre faux négatifs et titre des anticorps anti-HBs (titre médian 58 (IQR: 24-157, min 10, max 1000)). Cette faible sensibilité est en partie contrebalancée par une excellente spécificité (Sp= 97.8%). Dès lors, si la valeur prédictive négative est franchement médiocre, la valeur

prédictive positive du test est très satisfaisante et les résultats du test pourraient alors être considérés comme fiables dans les seuls cas où le test est positif. Cette précaution d'interprétation prise, l'intérêt de ce test pourrait se concevoir dans une démarche globale de santé publique notamment sous l'angle médico-économique. En effet, dans la plupart des situations, un résultat positif du test rapide pourrait rendre la confirmation sérologique facultative et pourrait permettre d'éviter une consultation différée (dont le seul motif serait ce rendu de résultat).

*Tableau 7 : Performances des tests rapides AgHBs et AcHBs*

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

## Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France

Julie Bottero<sup>1,2,3,\*</sup>, Anders Boyd<sup>1,3,†</sup>, Joel Gozlan<sup>4,†</sup>, Maud Lemoine<sup>5</sup>, Fabrice Carrat<sup>1,2,6</sup>, Anne Collignon<sup>7</sup>, Nicolas Boo<sup>8</sup>, Philippe Dhotte<sup>9</sup>, Brigitte Varsat<sup>10</sup>, Gérard Muller<sup>11</sup>, Olivier Cha<sup>12</sup>, Odile Picard<sup>3</sup>, Jean Nau<sup>13</sup>, Pauline Campa<sup>3</sup>, Benjamin Silbermann<sup>14</sup>, Marc Bary<sup>15</sup>, Pierre-Marie Girard<sup>1,2,3</sup>, Karine Lacombe<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Inserm UMR-S707, Paris, France; <sup>2</sup>Université Pierre et Marie Curie, Paris, France; <sup>3</sup>AP-HP, Hôpital St Antoine, Service de Maladies Infectieuses, Paris, France; <sup>4</sup>AP-HP, Hôpital St Antoine, Laboratoire de Virologie, Paris, France; <sup>5</sup>AP-HP, Hôpital St Antoine, Service d'Hépatologie, Paris, France; <sup>6</sup>AP-HP, Hôpital St Antoine, Unité de Santé Publique, Paris, France; <sup>7</sup>Laboratoire de biologie médicale St Marcel, Paris, France; <sup>8</sup>Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé (DASES), Paris, France; <sup>9</sup>Centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) du Figuier, Paris, France; <sup>10</sup>Département des Examens Périodiques de Santé (DEPS), CPAM de Paris, France; <sup>11</sup>Centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) de Belleville, Paris, France; <sup>12</sup>AP-HP, Hôpital St Antoine, Polyclinique Baudelaire, Paris, France; <sup>13</sup>Centre d'accueil, de soins et d'orientation, Médecin du Monde, Paris, France; <sup>14</sup>Unité de consultation et de soins ambulatoires (UCSA), Maison d'arrêt de la santé, Paris, France; <sup>15</sup>Centre Croix Rouge du Moulin Joly, Paris, France

**Background & Aims:** The systematic use of rapid tests performed at points-of-care may facilitate hepatitis B virus (HBV) screening and substantially increase HBV infection awareness. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of such tests for HBsAg and anti-HBsAb detection among individuals visiting a variety of healthcare centers located in a low HBV-prevalent area. **Methods:** Three rapid tests for hepatitis B surface antigen (HBsAg) detection (Vikia<sup>®</sup>, Determine<sup>™</sup> and Quick Profile<sup>™</sup>) and one test for anti-hepatitis B surface antibody (anti-HBsAb) detection (Quick Profile<sup>™</sup>) were evaluated in comparison to ELISA serology. Sensitivity (Se), specificity (Sp), positive and negative predictive values (PPV and NPV, respectively) and area under the ROC curve were used to estimate test performance. Non-inferiority criteria of the joint Se, Sp were set at 0.80, 0.95. **Results:** Among the 3956 subjects screened, 85 (2.1%) were HBsAg-positive and 2225 (56.5%) had a protective anti-HBsAb titer. Test Se and Sp (lower bound of 97.5% CI) were as follows: 96.5% (89.0%), 99.9% (99.8%) for Vikia<sup>®</sup>; 93.6% (80.7%), 100.0% (99.8%) for Determine<sup>™</sup>; and 90.5% (80.8%), 99.7% (99.5%) for Quick Profile<sup>™</sup>; with all three tests achieving minimal non-inferiority criteria. False negatives were typically observed in

inactive HBsAg carriers. The anti-HBsAb Quick Profile<sup>™</sup> test had excellent specificity (97.8%) and PPV (97.8%) albeit low sensitivity (58.3%), thus failing to establish non-inferiority.

**Conclusions:** All three HBsAg rapid tests could be considered ideal for HBV screening in low HBV-prevalent countries, given the ease of use, rapidity, and high classification probabilities. The anti-HBsAb Quick Profile<sup>™</sup> could be considered reliable only for positive tests.

© 2012 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

### Introduction

According to recent estimations, France has a low prevalence of chronic hepatitis B virus infection (CHB) as roughly 0.65% of those cases with health insurance are estimated to be infected [1,2]. Although the social security system provides a wide range of services targeted towards prevention and effective care, more than 280,000 people continue to live with chronic hepatitis B virus infection, of whom over 55% are unaware of their infection-status [1]. CHB diagnosis is therefore severely delayed in this group and often occurs when severe clinical repercussions, such as advanced stages of cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma, are already present. As a result, it is estimated that over 1300 deaths per year are directly attributable to hepatitis B virus (HBV) in France [3].

Unawareness of HBV infection status could be explained by both the lack of knowledge among those at risk (i.e., subjects born in geographic regions with hepatitis B surface antigen (HBsAg) prevalence >2%, household contacts, sexual partners of subjects with CHB or intravenous drug users [4]) and the lack of recognition concerning the seriousness of its public health impact among general practitioners. Furthermore, the absence of national guidelines related to screening practices leads to further confusion, with highly variable screening protocols between healthcare

**Keywords:** Hepatitis B; Rapid tests; Screening.

Received 27 September 2012; received in revised form 31 October 2012; accepted 6 November 2012; available online 23 November 2012

\* Corresponding author. Address: Service de Maladies Infectieuses, Hôpital St Antoine, 184, rue du Faubourg St Antoine, 75012 Paris, France. Tel.: +33 6 24 28 68 73; fax: +33 01 49 28 21 49.

E-mail address: julie.bottero@sat.aphp.fr (J. Bottero).

† These authors contributed equally to this work.

**Abbreviations:** CHB, chronic hepatitis B; HBV, hepatitis B virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; Anti-HBsAb, anti-HBs antibody; Anti-HBsAc, anti-hepatitis B core antibody; ELISA, enzyme-linked immuno-assay; Se, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; AUROCs, area under the receiving operator curve; PPF, false positive fraction; TPF, true positive fraction.



## Research Article

centers. In order to remedy this inadequacy, the "National Hepatitis Plan, 2009–2012" [5] recommended increasing HBV screening and improving consistent reporting. One public health tool that could potentially drive such an increase is the use of rapid tests, which may facilitate access to screening services.

Until recently (2012), no HBV rapid test has been approved for use by European or North American regulatory agencies. Moreover, there have been very few studies validating their use in low HBV-prevalent countries, apart from those given by the tests' manufacturers, in which their performance has been mainly evaluated on serum samples rather than on whole blood specimens. We then aimed at conducting a multicenter, cross-sectional, single-arm evaluation of several rapid tests that could be used to identify the presence of serological markers typically used in screening for CHB infection.

### Patients and methods

#### Study participants

From September 2010 to August 2011, 4000 subjects were recruited from ten, Paris-based healthcare centers whose aims involved screening, prevention and/or vaccination of diverse populations. Inclusion criteria for the present study were as follows: agreement to be screened for HBV, 18 years of age or older, and availability for a subsequent follow-up questionnaire via telephone. Participants without health coverage were also included [5]. All participants provided written informed consent and the protocol was approved by the Hôtel-Dieu Hospital Ethics Committee (Paris, France) in accordance with the Helsinki Declaration.

#### Rapid test comparisons and gold standard

Approximately 10 ml of whole blood was collected into a tube without any additive from each participant. Before the blood had yet to coagulate, a few drops were immediately removed from the sample and used for each rapid test according to manufacturers' instructions. Anticoagulant was not added to the sample because only serum was required for subsequent study procedures. Three tests for HBsAg detection (VIKIA<sup>®</sup>, Biomerieux, Marcy-l'Étoile, France; Determine<sup>™</sup>, Inverness Biomedical Innovations, Köln, Germany; Quick Profile<sup>™</sup>, Lumiquick, Santa Clara, CA, USA) and one test for anti-HBs antibody (anti-HBsAb) detection (Quick Profile<sup>™</sup>, Lumiquick) were evaluated (Fig 1). These qualitative tests are based on the principle of immunochromatography, in which membrane chromatography is used to determine the presence of polyclonal antibodies specific for HBsAg or anti-HBs antibody within a test region. In order to determine participants' "true" HBV status, serum was processed from whole blood and tested using a commercially-available enzyme-linked immuno-assay (ELISA) (MONOLISA AgHBs Ultra, anti-HBs plus, anti-hepatitis B core antibody-anti-HBc-plus, BIO-RAD, Hercules, USA). Only results of this testing were relayed to participants and their general practitioner. All participants found to have active HBV infection were asked if they would like to schedule a medical visit, during which a complete evaluation would be performed at a specialized clinic and therapy options would be discussed, if necessary. Additionally, all HBsAg-positive specimens had HBsAg quantification done using the ARCHITECT HBsAg enzyme-linked immunoassay (Abbott Laboratories, Rungis, France), and HBV DNA quantification, using the commercial quantitative polymerase chain reaction assay COBAS Taqman 48 HBV (Roche Diagnostic Systems, Meylan, France). For one specimen, HBV sequencing was performed on the *pol/S* region, as previously described [6]. The sequence was analyzed with the "HBV tool" accessible online at <http://www.hiv-grade.de/cms/grade/hbv-tool.html>.

#### Quality control of rapid tests

Rapid tests were performed immediately after the participant's sample was taken and in the same room as where blood collection occurred. Staff noted the date and time at which all tests were performed. Each rapid test had a control indicating whether the sample sufficiently migrated along the membrane (i.e., the test was performed correctly). In the event of an invalid test, two other attempts were made at most in order to achieve a valid result. Valid test results were then read within 30 min by two independent, previously-trained staff members (for a total

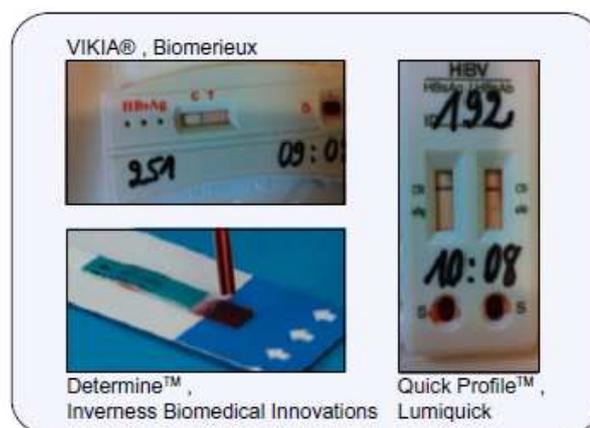


Fig. 1. Picture of the 3 rapid tests. (This figure appears in color on the web.)

number of 5 clinic research associates). Only results that the two readers agreed upon were included. However, if one reading was indeterminate while the other was definitive, the definitive reading was taken as the final result.

#### Statistical analysis

Rapid tests were compared to ELISA, which served as the gold standard. Sensitivity (Se), specificity (Sp), positive and negative predictive value (PPV and NPV, respectively), positive and negative likelihood ratio (LR+ and LR-, respectively) were estimated. Area under the ROC curves (AUROCs) were also calculated and compared between rapid tests using a test of equality of ROC areas. Inter-rater agreement was determined using the Kappa statistic, without taking into account indeterminate results.

Using a previously described method [7], we powered the study in order to test desirable levels of the pair [false positive fraction (FPF), true positive fraction (TPF)] at (0.02, 0.95). Non-inferiority criteria were then selected with minimally acceptable (FPF, TPF) at (0.05, 0.80), reflecting the importance of decreasing the number of false positives while increasing the number of cases identified [8]. We aimed at testing a one-sided, null hypothesis assuming a joint power of 0.90 and type I error ( $\alpha$ ) of 0.05. After accounting for an estimated prevalence of 2.0% from previous population-based studies within Paris [1] and correcting calculations on a 90% probability that the sample obtained will be at least as large as required, the minimum number of participants needed was 3384 and 489 (for enough diseased and non-diseased subjects, respectively). As both FPF and TPF are considered, the joint 95% confidence region is given from the 97.5% ( $\sqrt{1 - \alpha} = \sqrt{95\%}$ ) univariate intervals. For ease in clinical interpretation, we report the sensitivity (TPF) and specificity (1-FPF). Statistical analyses were performed using STATA (v11.2, College Station, TX, USA) statistical software.

## Results

#### Study participants

At the end of the study, a total of 3956 subjects had at least one HBV rapid test with ELISA results and were hence included in the analysis. As discordant inter-rater results were excluded and the HBsAg Determine<sup>™</sup> test was not available at the beginning of the study, but rather six months later, the number of participants varied among rapid tests (VIKIA<sup>®</sup>, N = 3928; Quick Profile<sup>™</sup> HBsAg test, N = 3922, anti-HBsAb test, N = 3739; Determine<sup>™</sup>, N = 2472).

#### HBsAg rapid tests

##### Operator success and indeterminate results

Successful results were obtained on first attempt for the majority of rapid tests (Vikia<sup>®</sup>: 99.8%; Determine<sup>™</sup>: 100%; Quick Profile<sup>™</sup>:

**Table 1. Classification probabilities comparing rapid HBsAg tests compared to ELISA.**

	HBsAg serology ELISA		AUC (95% CI)	Se	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-
	Positive	Negative							
VIKIA®	(n = 85)	(n = 3843)	0.982 (0.962-1.000)	96.5	99.9	97.6	99.9	1854	0.04
Positive	82	2							
Negative	3	3841							
DETERMINE™	(n = 47)	(n = 2425)	0.968 (0.933-1.000)	93.6	100.0	100.0	99.9	∞	0.06
Positive	44	0							
Negative	3	2425							
QUICK PROFILE™	(n = 84)	(n = 3838)	0.951 (0.919-0.983)	90.5	99.7	88.4	99.8	347	0.10
Positive	76	10							
Negative	8	3828							

HBsAg, hepatitis B surface antigen; ELISA, enzyme-linked immuno-assay; AUC, area under the curve; Se, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio.

98.1%). For 6 Vikia® results considered as final in the analysis, one reader gave an indeterminate result and the other a negative one (all patients with HBsAg-negative serology). Of 5 final Determine™ test results, 4 had one indeterminate and one negative reading (3 with HBsAg-negative and 1 with HBsAg-positive serology), while 1 was determined from one indeterminate and one positive reading (HBsAg-serology positive). Finally, 11 final Quick Profile™ test results were obtained with at least one indeterminate reading: 10 with the other reading being negative (all having HBsAg-negative serology) and 1 with the other reading being positive (HBsAg-negative serology).

*Inter-rater discrepancies*

Overall, between-rater agreement was high for the Vikia®, Determine™, and Quick Profile™ HBsAg tests ( $\kappa = 1.00, 0.95, 0.98$ , respectively). There were no inter-rater disagreements using the Vikia® test. A total of 4 inter-rater disagreements were observed with the Determine™ test, of which 3 were found in non-immunized participants and one in a person with resolved HBV infection. Finally, 3 inter-rater disagreements were found with the Quick Profile™ test, of which 2 were among vaccinated participants and 1 in a non-immunized person.

*Diagnostic accuracy*

As shown in Table 1, every rapid test had excellent specificity for HBsAg detection, all with values above 99.0%. Sensitivity ranged between 90.5% for the Quick Profile™ and 96.5% for the Vikia® tests. All three tests had achieved minimal non-inferiority criteria, with the lower 97.5% confidence interval of Se and Sp, respectively, as follows: 89.0% and 99.8% for the Vikia® test, 80.7% and 99.8% for the Determine™ test, 80.8% and 99.5% for the Quick Profile™ test. Only the AUROC for the Quick Profile™ was significantly different ( $p = 0.002$ ) when compared to the gold standard (AUROC = 1.0) ( $p = 0.08$  for both the Vikia® and Determine™ tests). Furthermore, there was a significant difference in AUROC when comparing the Vikia® and Quick Profile™ rapid tests ( $p = 0.02$ ), but not between Vikia® and Determine™ ( $p = 0.3$ ) or Quick Profile™ and Determine™, ( $p = 0.2$ ).

*Discordant results*

There were a total of 14 false negative results: 3 with VIKIA®, 3 with Determine™, and 8 with the Quick Profile™ test. Details on rapid test results along with full ELISA battery, HBsAg quantification, HBV-DNA viral load, and HBV-related clinical status are

given for all false negative tests in Table 2. Median HBsAg levels were significantly lower in patients with false negative versus true positive tests (19.5 vs. 2351.0 IU/ml,  $p = 0.0001$ ) and only 4 false negative tests had HBsAg >10 IU/ml (Determine™,  $n = 1$ ; Quick Profile™,  $n = 3$ ). Likewise, HBV-DNA levels were almost all below 200 IU/ml, with the exception of one patient, with a false negative Quick Profile™, who had a HBV viral load at 884 IU/ml, and one patient with a false negative Determine™ test, with a HBV viral load at  $1.02 \times 10^6$  IU/ml, and three positive serological markers (HBsAg+, anti-HBcAb, anti-HBsAb = 43 IU/l). HBV from this last specimen was sequenced in the HBV S gene and displayed the typical G145R immune escape mutation. Interestingly, only two participants had false negative results for all three rapid tests (although patient number I-2-124, who had two false negative rapid tests, did not have an available Determine™ rapid test). Two subjects had false positive tests ( $n = 2$ , non-immunized) with the VIKIA® and 10 subjects (vaccinated,  $n = 7$ ; non-immunized,  $n = 2$ ; resolved HBV infection with anti-HBsAb titer at 51 IU/l,  $n = 1$ ) with the Quick Profile™ test. No false positive tests were observed using the Determine™ test (Table 1).

*Anti-HBsAb rapid test*

*Operator success and indeterminate tests*

Reliable results were obtained for 97.6% of the anti-HBsAb Quick Profile™ tests on first attempt. A total of 278 final results were given by a mix of one indeterminate reading and one definitive reading (one concomitant anti-HBsAb positive reading,  $n = 115$ ; one concomitant anti-HBsAg negative reading,  $n = 163$ ).

*Inter-rater discrepancies*

Between-rater agreement of the anti-HBsAb Quick Profile™ was lower compared to HBsAg rapid tests ( $\kappa = 0.94$ ). A total of 99 tests (2.5% of the available 3900 original tests) had discordant readings.

*Diagnostic accuracy*

In the study population, the anti-HBsAb Quick Profile™ test had low sensitivity (58.3%), but high specificity (97.8%). As shown in Table 3, predictive values were very different, with high PPV and low NPV. Non-inferiority could not be ascertained as the null hypothesis could not be rejected for the anti-HBsAb Quick Profile™ test, with lower 97.5% CI of sensitivity and specificity at 55.8% and 96.9%, respectively. Furthermore, the AUROC curve

## Research Article

**Table 2. Participants with false negative results (between HBsAg rapid tests and ELISA).**

Participant	ELISA			HBsAg rapid test		HBsAg titer (IU/ml)	HBsAb titer (IU/ml)	HBV viral load (IU/ml)	Hepatitis B clinical status*
	HBsAg	HBsAb	HBeAb	Reader 1	Reader 2				
<b>VIKIA®</b>									
I-2-124	+	-	+	-	-	5	<8	<12	Inactive carrier
I-2-309	+	-	+	-	-	2.3	<8	143	Lost to follow-up
I-8-272	+	-	+	-	-	5	<8	62	Inactive carrier
<b>DETERMINE™</b>									
I-2-309	+	-	+	-	-	2.3	<8	143	Lost to follow-up
I-7-14	+	+	+	?	-	90	43	>10 <sup>6</sup>	Active hepatitis B
I-8-272	+	-	+	-	-	5	<8	62	Inactive carrier
<b>QUICK PROFILE™</b>									
I-2-124	+	-	+	-	-	5	<8	<12	Inactive carrier
I-2-245	+	-	+	-	-	50	<8	137	Inactive carrier
I-2-309	+	-	+	-	-	2.3	<8	143	Lost to follow-up
I-2-315	+	-	+	-	-	5226	<8	18	Inactive carrier
I-2-514	+	-	+	-	-	4.7	<8	48	Inactive carrier
I-6-36	+	-	+	-	-	7.4	<8	<12	Inactive hepatitis B with advanced fibrosis
I-8-272	+	-	+	-	-	5	<8	62	Inactive carrier
I-8-368	+	-	+	-	-	304.7	<8	884	Inactive carrier; resolved HCV co-infection

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBsAb, anti-hepatitis B surface antibodies; HBeAb, anti-hepatitis B core antibodies; ELISA, enzyme-linked immuno-assay; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; IU/ml, international unit per milliliter.

\*Determined from guidelines developed by the European Association for the Study of the Liver (EASL) [12].

**Table 3. Classification probabilities comparing the rapid anti-HBs antibody test compared to ELISA.**

	Anti-HBsAb serology		AUC (95% CI)	Se	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-
	Positive	Negative							
QUICK PROFILE™	(n = 2091)	(n = 1648)	0.781 (0.769-0.792)	58.3	97.8	97.1	64.9	26.7	0.43
Positive	1219	36							
Negative	872	1612							

Anti-HBsAb, anti-hepatitis B surface antibodies; ELISA, enzyme-linked immuno-assay; AUC, area under the curve; Se, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio.

was significantly lower when compared to the gold standard ( $p < 0.0001$ ).

### Discordant results

A total of 36 (1.0%) false positive and 872 (23.3%) false negative tests were identified with the anti-HBsAb Quick Profile™. Median anti-HBsAb titer of those with a false negative anti-HBsAb Quick Profile™ test was 58 IU/l (IQR: 24–157, min 10, max 1000). Furthermore, 69.6% of participants with false negative tests had been previously vaccinated.

### Discussion

While many HBV rapid tests are distributed worldwide, very few are available in Europe. After an extensive search of companies allowing Phase IV evaluation of their rapid tests, three were finally included in our study. All three HBsAg rapid tests, Vikia®, Determine™, and Quick Profile™, met non-inferiority criteria and were highly accurate in predicting HBsAg status as determined by

ELISA. On the contrary, the anti-HBsAb test by Quick Profile™ would require further refinement in its sensitivity, albeit specificity was rather high.

In comparison with previous evaluations of HBV rapid tests, this study presents several advantages. First, unlike the study populations from most previous research, our catchment area was established in a low HBV-prevalent country, while including a large sample, representative of those likely to be screened. Second, test effectiveness was the major focus in the sense that rapid tests were carried out in settings outside of a specialized laboratory, using whole blood specimens that were immediately assayed after participants' blood draw. Finally, since most HBsAg-positive patients were followed at one specialized center, the clinical features of those with false negative rapid tests could be clarified in full detail.

Notwithstanding these differences, we observed similar classification probabilities compared to previous reports mainly from the Determine™ rapid test. All of these studies were conducted in high HBsAg-prevalent countries (sensitivity between 94.4% and 98.9% and specificity between 99.4% and 100%) [9–11]. Only one previous study has evaluated the effectiveness of the VIKIA®

rapid test in Ghana among HIV-infected patients, giving a dramatically lower sensitivity (70.7%) but high specificity (100%) [12]. For the moment, it is unclear why such a large gap in sensitivity was observed, considering that most HBsAg-positive study participants originated from a country of high HBV endemicity. It should be noted that the Determine™ test also had very low sensitivity in this study (69.3%). Finally, no previous study, aside from the one reported by the manufacturer, has been documented for the Quick Profile™ test. Taken together, we consider our results as providing the most conclusive information to date regarding the effectiveness of these rapid tests for use in low-prevalent countries.

False negative results were very low across all three HBsAg rapid tests. With the VIKIA® test, false negatives were only observed among inactive carriers, as defined by the European Association for the Study of the Liver (EASL) [13]; whereas all patients with active CHB requiring monitoring and/or treatment were accurately detected. The same was true for both Determine™ and Quick Profile™ tests, however certain exceptions were certainly noted. Using the Quick Profile test, one HBsAg-positive patient with advanced fibrosis and another with high levels of quantified HBsAg levels were incorrectly classified as HBsAg-negative. Even though both these patients were clinically inactive carriers, some research has suggested these additional characteristics may qualify them as having active chronic HBV [14,15]. Since inactive carriers continue to be at risk of developing hepatocellular carcinoma [16], other ways of ensuring their correct detection may need further investigation.

The Determine™ test failed to detect one HBsAg-positive patient (1-7-14) with high HBV viral load and an uncommon serological profile (positive for HBsAg, anti-HBsAb and anti-HBcAb). Interestingly, this patient was infected with an immune escape variant of HBV, with the G145R mutation in the S gene sequence. This variant has been associated with both concomitant positivity for HBsAg and anti-HBsAb [17] and reduction of antigenicity and immunogenicity (inability to recognize HBsAg by some diagnostic tests) [18–20]. Without knowing the individual components of each test, it cannot be clearly established why the VIKIA® and Quick Profile™ tests were positive for this particular patient.

Unfortunately, we could not obtain HBV genetic information on the other false negative HBsAg-positive participants, mainly because they were either non-replicative or had very low viral loads (Table 2). This information would have allowed us to determine if some of these false negative results were also due to amino acid variability on the HBsAg "a" antigenic region. However, all but one of these patients (1-2-315) had very low levels of serum HBsAg, strongly suggesting that relative lack of rapid test sensitivity at low HBsAg levels was the main reason for false negatives rather than from mutations on the HBs "a" epitope.

Regarding rapid anti-HBs Ab detection, this is the first study evaluating the performance of such test to our knowledge. We observed a low sensitivity (regardless of anti-HBsAb titers) but excellent specificity, while at the same time NPV was poor and PPV very good. Therefore, it would be recommended that HBsAb Quick Profile™ results were considered reliable only in cases where the test is positive.

One limitation of our study was that we counted test results with one determinate and one indeterminate reading as confirmatory. This phenomenon was rarely observed and, when so, occurred predominately among HBsAg-negative patients. In

contrast, 2.5% of the anti-HBsAb rapid tests had this result pattern. A systematic double reading procedure is probably not required for any of the rapid tests presented in our study.

To overcome this issue, it would be recommended that another trained reader blindly confirmed indeterminate results.

In conclusion, given the ease of use, rapidity, and high classification probabilities, the HBsAg tests evaluated in this study should be considered ideal for HBV screening, particularly among institutions in which patients are frequently lost to follow-up or where testing via ELISA is not readily available. Although a positive anti-HBsAb test would be reliable, it would be difficult to determine if an individual was previously exposed to HBV or vaccinated with a negative result. As was the case for HIV [21,22], these tests could allow accurate and potentially increased awareness of HBV status in a variety of settings, such as persons in socially-marginalized situations. More data on the medical-economic impact of including rapid tests is needed, especially in low-prevalent countries with abundant financial resources but limited systematic screening.

**Financial support**

From the Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (Grant No. 2010-334), Gilead Sciences and Roche.

**Conflict of interest**

The authors who have taken part in this study declared that they do not have anything to disclose regarding funding or conflict of interest with respect to this manuscript.

**Acknowledgments**

We wish to thank all study participants as well as all medical and paramedical centers participating in the study and the data management center especially F. Chau, F. Fotre, I. Goderel and G. Pannetier. We also acknowledge Samia Hicham, Judith Leblanc, Manuela Sebire and Farid Djoumad for their extraordinary effort in data collection at the various sites and, in particular, Hayette Rougier for study co-ordination.

This study was made possible by funds from the Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (Grant No. 2010-334), Gilead Sciences and Roche and material support from the Mairie de Paris. We also would like to sincerely thank rapid test producers who have accepted this assessment and provided us with their tests on preferential terms (free for Biomerieux).

**Addendum**

The OPTISCREEN-B study group:

Coordinating center: PM Girard, K Lacombe, J Bottero, H Rougier, S Hicham, J Leblanc, M Sebire, F Djoumad. Scientific advisors: M Lemoine, J Gozlan, A Boyd. Data management center: F Carrat, F Chau, F Fotre, I. Goderel and G. Pannetier.

The participating clinical site investigators are as follows: O Picard (CDAG Saint-Antoine Hospital), N Boo, G Muller, P Dhotte

## Research Article

(CDAG Ville de Paris), V Matharan (Centre de Santé au Maire-Volta), B Varsat, G Delord (Département des Examens Périodiques de Santé, DEPS, CPAM de Paris), P Cazaux (DEPS, Stalingrad site), (Centre d'examen de santé de l'Adulte de la CPAM de Paris, Stalingrad site), M Bary (Centre de la Croix Rouge Moulin Joly), MD Pauti, J Nau (Centre de Médecins du Monde, CASO), J Lebas, V Vasseur, O Cha (Policlinique Saint-Antoine Hospital), P Campa (Consultation Voyageurs Saint-Antoine Hospital), B Silbermann (UCSA), A Collignon (Laboratoire Saint-Marcel).

### References

- [1] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004; 2006. [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence\\_b\\_c/index.htm](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/index.htm).
- [2] WHO. Hepatitis B: World Health Organization Fact Sheet 204; 2008. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
- [3] Marcellin P, Peignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France. Evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48:200-207.
- [4] Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-20.
- [5] DGS. Plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009-2012). 2009. [http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_hepatites\\_2009\\_2012.pdf](http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_hepatites_2009_2012.pdf).
- [6] Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol* 2003;39:1085-1089.
- [7] Pepe MS. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2003.
- [8] Morrison A. Screening for chronic diseases. Oxford University Press; 1992.
- [9] WHO. Hepatitis B surface antigen assays: operational characteristics (phase I). Blood safety and clinical technology. WHO: Geneva, Switzerland; 2001. [www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/en/hep\\_B\\_rep1.pdf](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/en/hep_B_rep1.pdf).
- [10] Lin YH, Wang Y, Loua A, Day GJ, Qiu Y, Nadala Jr EC, et al. Evaluation of a new hepatitis B virus surface antigen rapid test with improved sensitivity. *J Clin Microbiol* 2008;46:3319-3324.
- [11] Randrianirina F, Carod JF, Ratsima E, Chretien JB, Richard V, Talamain A. Evaluation of the performance of four rapid tests for detection of hepatitis B surface antigen in Antananarivo, Madagascar. *J Virol Methods* 2008;151:294-297.
- [12] Geretti AM, Patel M, Sarfo FS, Chadwick D, Verheyen J, Fraune M, et al. Detection of highly prevalent hepatitis B virus coinfection among HIV-seropositive persons in Ghana. *J Clin Microbiol* 2010;48:3223-3230.
- [13] Pawlotsky JM. EASL clinical practice guidelines. *J Hepatol* 2009;50:243.
- [14] Maimone S, Calvaruso V, Pleguezuelo M, Squadrito G, Amaddeo G, Jacobs M, et al. An evaluation of transient elastography in the discrimination of HBeAg-negative disease from inactive hepatitis B carriers. *J Viral Hepat* 2009;16:769-774.
- [15] Brunetto MR, Oliveni F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483-490.
- [16] Chen JD, Yang HJ, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010;138:1747-1754.
- [17] Lada O, Benhamou Y, Poynard T, Thibault V. Coexistence of hepatitis B surface antigen (HBs Ag) and anti-HBs antibodies in chronic hepatitis B virus carriers: influence of "a" determinant variants. *J Virol* 2006;80:2968-2975.
- [18] Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, Waters J, Manzillo G, Tanzi E, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990;336:325-329.
- [19] Tian Y, Xu Y, Zhang Z, Meng Z, Qin L, Lu M, et al. The amino acid residues at positions 120 to 123 are crucial for the antigenicity of hepatitis B surface antigen. *J Clin Microbiol* 2007;45:2971-2978.
- [20] Weber B. Diagnostic impact of the genetic variability of the hepatitis B virus surface antigen gene. *J Med Virol* 2006;78:S59-S65.
- [21] 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;20:1597-1604.
- [22] Thomson A, Delpech V, Kall M, Nardone A. HIV testing in community settings in resource-rich countries: a systematic review of the evidence. *HIV Med* 2012.

## 2. Intérêt des tests rapides VHB pour promouvoir le lien vers le soin.

Contrairement au VIH et au VHC, aucune étude n'avait préalablement été conduite pour documenter l'intérêt de l'utilisation des TROD VHB. Après avoir renseigné les performances techniques des tests rapides VHB, l'objectif de ce travail était de documenter l'intérêt en pratique de l'utilisation des tests rapides sur, respectivement, le lien vers le soin des personnes infectées et la vaccination des personnes non immunisées (performances opérationnelles).

995 personnes ont été incluses et analysées. Parmi elles, 934 (93.9%) personnes ont réalisé le dépistage et en ont récupéré le résultat, sans différence objectivée entre les groupes de dépistage ( $p=0.7$ ).

Huit personnes (0.8%) ont été dépistées positives en AgHBs ( $n=6$ , 1.2% dans le groupe E et  $n=2$ , 0.4% dans le groupe R,  $p=0.18$ ) et 401 personnes (40.3%) se sont révélées être non immunisées contre le VHB (41.3% groupe E vs 39.3% groupe R;  $p=0.5$ ). Sur ces 409 personnes nécessitant une prise en charge médicale complémentaire suite au dépistage, seules 20 personnes (4.9%) avaient effectivement réalisé cette prise en charge 4 à 6 mois après le dépistage ( $n=12$ , 5.7% dans le groupe E et  $n=8$ , 4.0% dans le groupe R,  $p=0.5$ ). Ainsi seules 2 personnes infectées sur 6 avaient consulté en centre spécialisé (1/6 dans le groupe E et 1/2 dans le groupe R) et 18 personnes non immunisées avaient initié une vaccination (11/205 dans le groupe E et 7/196 dans le groupe R).

Au total, cette étude n'a pas permis d'attester l'intérêt des tests rapides VHB pour promouvoir l'accès aux soins thérapeutiques ou préventifs des personnes infectées et des personnes non immunisées à risque d'exposition au VHB. Plusieurs limites sont toutefois à considérer.

La principale limite tient à la faible sensibilité des tests rapides AcHBs Quick Profile<sup>TM</sup> [30]. En effet, considérant ce défaut de sensibilité, des procédures ont été mises en place pour éviter des erreurs de rendu de résultats.

Ces procédures ont consisté en :

1. La réalisation systématique, au décours immédiat de la consultation, et même dans le groupe R, d'une sérologie Elisa.
2. L'absence de rendu de résultat catégorique suite à des TROD AgHBs et AchHBs négatifs

En pratique, le défaut de sensibilité des tests AchHBs couplé à l'application de ces procédures ont

- limité la possibilité d'un « counseling » précoce des personnes non-immunisées,
- facilité, par rapport aux pratiques habituelles, l'accès à la sérologie et
- pu, in fine, minimiser l'impact des TROD pour les personnes non immunisées.

Considérant l'impact de l'utilisation des TROD sur la prise en charge des seules personnes infectées, le schéma de cette étude, conçue pour aborder l'impact global sur la prise en charge des personnes infectées et non-immunisées, et la population d'étude (population non ciblée, à prévalence du VHB identique à celle de la population générale) n'ont pas permis d'avoir une puissance suffisante pour pouvoir interpréter la « tendance » observée : Accès à une prise en charge spécialisée pour 1 personne infectée sur 2 dans le groupe R (50%) versus 1/6 (16.5%) dans le groupe E.

Au total, et tant que des TROD AchHBs performants ne seront pas disponibles [31], seul l'impact de l'utilisation des TROD AgHBs peut réellement être évalué. Comme pour le VIH [32,33] et le VHC [34], leur intérêt pourrait être plus clairement étudié dans des populations ciblées, à risque d'exposition au VHB, parfois difficile à atteindre et éventuellement éloignées des structures de soins traditionnelles (particulièrement les migrants, les usagers de drogues, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, etc.) [1,35,36,37].



**Effectiveness of HBV rapid tests towards linkage to care.  
Results of a randomized, multicenter study.**

Journal:	<i>Journal of Viral Hepatitis</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Paper
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	<p>Bottero, Julie; Inserm, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique; Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique; AP-HP, Infectious Diseases</p> <p>Boyd, Anders; Inserm, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique; Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique</p> <p>qozlan, joel; hôpital Saint-Antoine, laboratoire de virologie</p> <p>Carrat, Fabrice; Inserm, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique; Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique; AP-HP, Département de santé publique, Hôpital St-Antoine</p> <p>Lemoine, Maud; AP-HP, Service d'Hépatologie, Hôpital St-Antoine</p> <p>Rouquier, Hayette; Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée, Santé Tropicale</p> <p>Varsat, Brigitte; CPAM, Examens Périodiques de Santé de l'Adulte (DEPSA)</p> <p>Boo, Nicolas; Mairie de Paris, Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé</p> <p>Charlois-Ou, Cécile; Mairie de Paris, CDAG De Belleville</p> <p>Collignon, Anne; Mairie de Paris, Laboratoire St Marcel</p> <p>Cha, Olivier; AP-HP, 12 Polyclinique Baudelaire, Hôpital St Antoine</p> <p>Campa, Pauline; AP-HP, Infectious Diseases</p> <p>Dhotte, Philippe; Mairie de Paris, CDAG du Fiquier</p> <p>Girard, Pierre-Marie; Inserm, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique; Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique; AP-HP, Infectious Diseases</p> <p>Lacombe, Karine; Inserm, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique; Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique; AP-HP, Infectious Diseases</p>
Keywords:	HBV, HBsAg testing, Screening, Missed opportunities, Rapid test

1  
2  
3 **Effectiveness of HBV rapid tests towards linkage to care.**  
4 **Results of a randomized, multicenter study.**  
5  
6  
7

---

8  
9  
10 Julie Bottero<sup>1,2,3</sup>, Anders Boyd<sup>1</sup>, Joël Gozlan<sup>4,5</sup>, Fabrice Carrat<sup>1,2,6</sup>, Maud Lemoine<sup>7</sup>, Hayette Rougier<sup>3</sup>,  
11 Brigitte Varsat<sup>8</sup>, Nicolas Boo<sup>9</sup>, Cécile Charlois-Ou<sup>10</sup>, Anne Collignon<sup>11</sup>, Olivier Cha<sup>12</sup>, Pauline  
12 Campa<sup>3</sup>, Philippe Dhotte<sup>13</sup>, Pierre-Marie Girard<sup>1,2,3</sup>, Karine Lacombe<sup>1,2,3</sup>  
13

14 **Institutional affiliations:**

- 15 <sup>1</sup> INSERM, UMR\_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, F-75013, Paris, France  
16 <sup>2</sup> Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR\_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé  
17 Publique, F-75013, Paris, France  
18 <sup>3</sup> Service de Maladies Infectieuses, Hôpital St Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris  
19 <sup>4</sup> Laboratoire de Virologie, Hôpital St Antoine, Paris;  
20 <sup>5</sup> INSERM U1135 CIMI, Paris, France  
21 <sup>6</sup> Département de santé publique, Hôpital St-Antoine, AP-HP, Paris  
22 <sup>7</sup> Service d'Hépatologie, Hôpital St-Antoine, AP-HP, Paris  
23 <sup>8</sup> Département des Examens Périodiques de Santé de l'Adulte (DEPSA), CPAM, Paris ;  
24 <sup>9</sup> Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé, Paris;  
25 <sup>10</sup> Centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) de Belleville, Paris;  
26 <sup>11</sup> Laboratoire St Marcel, Paris;  
27 <sup>12</sup> Policlinique Baudelaire, Hôpital St Antoine, Paris;  
28 <sup>13</sup> CDAG du Figuier, Paris;

29 **Corresponding author:**

30 Julie Bottero, MD  
31 Service de Maladies Infectieuses – Hôpital St Antoine.  
32 184, rue du faubourg St Antoine  
33 75012 Paris, FRANCE  
34 Tel: + 33 6 24 28 68 73.  
35 Fax: +33 1 49 28 25 95.  
36 E-mail: [julie.bottero@sat.aphp.fr](mailto:julie.bottero@sat.aphp.fr)

37 **Keywords:** HBV; HBsAg testing; missed opportunities; screening; risk factors; Rapid test.

38 **Running Title:** Effectiveness of HBV rapid tests towards linkage to care  
39  
40

41 **Conflicts of Interest and Source of Funding:**

42  
43  
44 This study was made possible by funds from the Agence Nationale de Recherche contre le Sida  
45 et les Hépatites (grant n°2010-334), Gilead Sciences and Roche and material support from the  
46 Mairie de Paris. AB was awarded a post-doctoral fellowship from the ANRS. We also would like  
47 to sincerely thank rapid test producers who have accepted this assessment and provided us with  
48 their tests on preferential terms (free for Biomerieux).  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## ABSTRACT

**Background:** Worldwide, few infected individuals are aware of their hepatitis B virus (HBV) status. The objective of this study was to evaluate the use of HBsAg and anti-HBsAb rapid testing on linkage-to-care.

**Methods:** Volunteers were recruited in 2012 from five Parisian study centers providing primary healthcare or screening and prevention services. Participants were randomized 1:1 to receive one of two possible interventions: standard serology or rapid-tests (VIKIA® HBsAg and Quick Profile™ anti-HBsAb). The primary endpoint was percentage of individuals with appropriate linkage-to-care, that is, non-immunized individuals starting vaccination and HBsAg-positive individuals receiving complete medical evaluation.

**Results:** Among 995 screened individuals, 93.9% acquired their results. Among HBV-infection groups included in the primary endpoint ( $n=409$ ), 20 (4.9%) received appropriate linkage-to-care, with no difference between standard and rapid test groups (5.7% vs 4.1%,  $p=0.5$ ). Two out of 8 HBsAg-positive participants had a medical visit (1/6 and 1/2 in the serology and rapid-test group respectively,  $p=0.3$ ) and 18/401 (4.5%) non-immunized participants initiated HBV-vaccination (11/205 and 7/196 in the serology and rapid-test group respectively,  $p=0.5$ ). In multivariable analysis, factors tending to be associated with appropriate linkage-to-care were female-gender ( $p=0.05$ ), high HBV-prevalence of birth country ( $p=0.08$ ) and long-term stay at a medical center ( $p=0.07$ ).

**Conclusion:** In this study conducted in a population with access to healthcare, no evidence was provided that an HBV screening strategy based on rapid tests leads to increased HBV vaccination rates or medical evaluation. Hard-to-reach populations, such as immigrants and persons living in precarious social situations may benefit more from an intervention based on rapid testing.

**TEXT****INTRODUCTION**

With more than 15 million infected persons and 38,000 attributed deaths each year in the United States [1] and Europe [2], hepatitis B virus (HBV) remains one of the most frequent chronic infectious diseases, whose prevalence is well ahead of even human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus (HCV) infection. More than two-thirds of HBV-infected persons in Europe and the United States are unaware of their infection status [3, 4]. These persons constitute a reservoir of HBV transmission, which could hypothetically be a major source of new infections, such as the case for HIV [5]. Consequently, HBV-infected patients unaware of their status do not benefit from adequate medical care, allowing them to diminish their risk of developing cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma.

HBV-testing is essential for several reasons. It confirms persons who have been vaccinated or effectively acquired anti-hepatitis B surface antigen (HBsAg) antibodies, identifies persons who are at-need of HBV vaccination, and facilitates the necessary care for those infected, especially at early stages [1]. Furthermore, testing coupled with HBV vaccination coverage in children are pivotal tools in decreasing HBV incidence, which has the potential to decrease HBV-related morbidity and mortality. Recently, numerous recommendations have been created, insisting upon increasing HBV testing and the rapidity in which results are returned [1, 4, 6].

Unfortunately, current HBV tests usually involve standard enzyme-immunoabsorbant assays (ELISA), which require blood sample processing and delayed results. These burdens are major reasons as to why HBV-infection is often left aside as a concern for general practitioners [7, 8]. With the recent development of HBV rapid tests, results with high sensitivity and specificity can be promptly given [9]. The proportion of persons who do not collect their results could be greatly decreased [10, 11]. Meanwhile, HBV-infected patients could be identified at the first consultation, resulting in more appropriate patient counseling and adequate delivery of necessary care with respect to their HBV-infection status. However, no study to-date has formally validated the effectiveness of an intervention based on the use of rapid testing in order to increase linkage to care among persons unaware of their HBV-status.

The major objective of the Optiscreen B II study was to determine the utility of incorporating HBV rapid tests in order to more adequately provide care, namely therapeutic or preventative, for those tested. To this end, we conducted a randomized, multicenter trial comparing if appropriate care was given when either rapid tests or standard ELISA was used.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## METHODS

### Study design and participants

The Optiscreen-B II study was a multi-centered, parallel-group, randomized, trial comparing the use of standard HBV tests to rapid tests. The study was approved by the Hôtel-Dieu Hospital Ethics Committee (Paris, France) in accordance with the Helsinki Declaration.

Volunteers were recruited from five study centers in the Paris Metropolitan region, whose aims included HBV screening, vaccination, and care – two STD clinics (Consultation de dépistage anonyme et gratuite Rue Belleville, Rue au Maire), one primary health care center (Policlinique Hôpital Saint-Antoine), one general screening center (Centre d'Examen de Santé de la Caisse Primaire d'Assurance Maladies), and one travel clinic (Consultation voyage, Hôpital Saint-Antoine). From 29 February 2012 to 05 July 2012, participants were included if seeking care at any of the participating centers,  $\geq 18$  years old, could be available for further contact and for further medical follow-up at a centralized university teaching hospital (Hôpital Saint-Antoine, Paris, France), if necessary.

Only persons eligible for HBV-screening were invited to participate. In a pre-randomization phase, participants were asked questions on potential risk factors associated with HBV-transmission during a face-to-face interview with a clinical research associate. This questionnaire [12] was based on screening/vaccination recommendations from the United States Centers of Disease Control and Prevention (CDC) [1] and the "Haut Conseil de la Santé Publique" (the French council that determines Immunization policies) [13]. If a participant did not have any one of the criteria recommending HBV-testing, they were not included into the study. Second, since one major factor steering the decision to test in practice is complete certainty of prior HBV-infection or vaccination status, participants with a confirmed Hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive, anti-HBs antibody (anti-HBsAb)-positive, or anti-Hepatitis B core antibody (anti-HBcAb)-positive test (requiring irrefutable proof of result) were deemed ineligible for HBV-screening. However, participants whose result was negative for all three HBV serological markers  $>2$  months prior were still eligible for study inclusion.

Participants were not included if they were unwilling to participate, already participated in the validation Optiscreen-B I study [9], or were not covered under the national health care system. Signed written informed consent was obtained for all eligible participants prior to randomization.

### Study interventions

19/06/2014

1  
2  
3  
4 Eligible participants were randomized 1:1 to receive one of two possible interventions: standard  
5 HBV test or rapid HBV test. The central data management center (Inserm U707, Paris, France)  
6 was responsible for randomization. A computerized random number generator was used to  
7 select random permuted block sizes of 3 and 6 within each center. The randomization list was  
8 concealed from investigators, who assigned participants to testing groups through a Web site  
9 after validating eligibility criteria.  
10  
11  
12

13  
14 In the standard HBV test arm, approximately 10 mL of blood were drawn and then tested for a  
15 HBV serological battery including HBsAg, anti-HBsAb, and anti-HBcAb. Serostatus was  
16 determined using a commercially-available enzyme-linked immuno-assay (ELISA) (MONOLISA  
17 AgHBs Ultra, anti-HBs plus, anti-hepatitis B core antibody-anti-HBc-plus, BIORAD, Hercules,  
18 USA). Results were given from 7-14 days after testing and, depending on the study center, were  
19 either mailed to participants or left at the study center to be later procured by the participant. As  
20 shown in Box 1, we defined HBV-infection status in the following, mutually-exclusive groups:  
21 HBsAg-positive, resolved infection, isolated anti-HBc Ab+, vaccinated, and non-immunized.  
22  
23  
24  
25  
26

27  
28 In the rapid HBV test arm, a drop of blood was provided by the participant and was used to  
29 determine HBsAg-status (VIKIA® Biomérieux, Marcy-L'Etoile, France) and anti-HBsAb status  
30 (Quick Profile™, Lumiquick, Santa Clara, CA, USA). Rapid tests were performed and interpreted  
31 per manufacturer's instructions by a trained clinical research associate, as previously detailed [9].  
32 Results were given during the study visit. Due to the poor sensitivity and negative predictive  
33 value of the anti-HBsAb test [9], all participants additionally received the standard ELISA test in  
34 the same manner as specified above. An initial diagnosis was made in function of the two rapid  
35 test results (Box 2), while any patient with two negative rapid tests were strongly advised to  
36 obtain their ELISA test for confirmation.  
37  
38  
39  
40  
41

#### 42 **Study end-point**

43  
44 The primary outcome was the percentage of participants appropriately seeking care if needed.  
45 Since this only applied to infection groups that required a medical intervention, analysis was  
46 restricted to HBsAg-positive and non-immunized individuals. Considering that follow-up  
47 recommendations for isolated anti-HBc Ab+ patients were unclear [1, 14], we decided not to  
48 evaluate the primary end-point in this HBV-infection group. However, the treating physician could  
49 recommend further evaluation.  
50  
51  
52  
53  
54

55 HBsAg-positive persons were given instructions to schedule a comprehensive medical exam at  
56 Saint-Antoine Hospital, in accordance with European recommendations [15]. Appropriate care  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 was then determined if a full evaluation of HBV-disease was performed 4 to 6 months after  
4 screening. Non-immunized persons were contacted at most three times 4 to 6 months after  
5 screening via telephone by a clinical research associate. These participants were only asked if  
6 they had been vaccinated and, if so, the date at which the first HBV vaccine was given.  
7  
8 Appropriate care was then determined if HBV vaccination was initiated between screening and  
9 the time of telephone interview. If participants could not be reached for follow-up, they were  
10 considered as not vaccinated in the analysis.  
11  
12  
13

14 The secondary outcome was the percentage of participants receiving their HBV-test result. Two  
15 of the study centers mailed out HBV-test results ( $n=567$ ), thus making it difficult to appropriately  
16 distinguish procurement status. In an initial descriptive analysis, we first assumed that  
17 participants from these centers did indeed receive their HBV test result. In all subsequent  
18 analyses, only patients who were required to return to the study center to obtain their result were  
19 included.  
20  
21  
22

### 23 24 **Statistical analysis**

25 At the time this study was planned, no prior research had evaluated the effect of rapid tests on  
26 appropriate care. We then decided to base our power calculations on clinically relevant  
27 differences from mainly cost-effectiveness research, in which a roughly 10-20% increase in  
28 immediate linkage-to-care and vaccination could substantially reduce mortality across a number  
29 of risk-factor groups [16]. Assuming type 1 error at 0.05, power of 80%, and that 60% of  
30 participants would have appropriate care with a standard HBV test; a minimum 152 participants  
31 for each group would be needed to detect at least a 15% difference. As roughly 40% of the  
32 population would be either non-vaccinated or HBsAg-positive from previous epidemiological  
33 studies[9] (thus representing the group of participants whom the primary outcome applies to), a  
34 minimum of 375 participants for each group would be required.  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42

43 Outcomes were compared using Pearson's  $\chi^2$  or Fisher's Exact test. In order to understand the  
44 reasons for not obtaining HBV-test results and for seeking appropriate care, we used random-  
45 effects logistic regression to determine the univariable association between each outcome and a  
46 variety of demographic and HBV-transmission risk factors, while accounting for within-center  
47 correlation. Risk factors with a  $p \leq 0.2$  in univariate analysis and study arm were retained and  
48 used to create a predictive, multivariable model. Any covariable greater than the  $p$ -value  
49 threshold, besides study arm, were removed in a backwards-stepwise fashion. For categorical  
50 variables, all categories were retained if a significant association was observed at any one level.  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 All statistical analysis were performed using STATA (v12.1, College Station, TX, USA) and  
4 significance was determined using a  $p$ -value  $<0.05$ . This trial is registered at ClinicalTrials.gov,  
5 number NCT01767597.  
6  
7

## 8 9 10 **RESULTS**

### 11 12 **Study participants**

13  
14  
15  
16 Figure 1 illustrates the participant flow during the study. A total of 2061 participants were initially  
17 screened for eligibility, of whom 1000 (48.5%) were randomized to receive either a standard or  
18 rapid HBV test. Among them, four did not receive the study intervention (left the study clinic after  
19 consenting to participate) and one did not fully complete the study intervention (received rapid  
20 test but ELISA was not performed). Thus, a total of 995 participants were included in the overall  
21 analysis.  
22  
23

24  
25  
26 Half of participants were male (47.5%) with an average (SD) age of 40.4 (15.8) years. A slight  
27 minority of participants were born in country of intermediate or high HBV-prevalence (HBsAg-  
28 positive 2.0-8.0%:  $n=253$ , 25.4%; and HBsAg-positive $>8.0\%$ :  $n=175$ , 17.6%, respectively). All  
29 participants had universal health care, yet 5.8% received health insurance coverage given to  
30 persons living in precarious social situations (i.e. unemployed, poverty, etc.). Demographic and  
31 HBV risk factor characteristics are summarized within study arm in Table 1. No significant  
32 differences were observed between study groups, yet there was a higher proportion of  
33 participants who had received tattoos in the rapid test than standard test arm ( $p=0.04$ ).  
34  
35  
36  
37  
38

### 39 **HBV-infection status**

40  
41  
42 Overall, there were 8 participants with HBsAg-positive serology (rapid test:  $n=2$ , 0.4% vs standard  
43 test:  $n=6$ , 1.2%;  $p=0.18$ ), giving an estimated HBsAg-positive prevalence of 0.8% (95%CI: 0.3-  
44 1.6). Overall, the distribution of patients with other HBV-infection status was as follows (rapid  
45 versus standard serology respectively): resolved infection :  $n=124$ , 12.5 % (14.2% vs 10.7%;  
46  $p=0.09$ ) ; isolated anti-HBcAb:  $n=34$ , 3.4% ( 3.2% vs 3.6%;  $p=0.7$ ); vaccinated:  $n = 428$ ,  
47 43.0% (42.9% vs 43.2%;  $p=0.9$ ) and non-immunized:  $n= 401$ , 40.3% (39.3% vs 41.3%;  $p=0.5$ ).  
48  
49  
50  
51

### 52 **Obtaining HBV test results**

53  
54  
55 Of the 995 participants, 93.9% acquired their test results, while this proportion was similar across  
56 HBV-infection groups ( $p=0.7$ , Figure 2). Among the participants included in centers where results  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

were not mailed out ( $n=428$ ), 367 (85.8%) returned to the study center to obtain their HBV-test result, while no differences were observed between standard and rapid test groups (85.4% and 86.1%, respectively,  $p=0.9$ ). In multivariable analysis (data not shown), no risk factors (especially study arm, age, sex, HBV prevalence of birth country and HBV-infection) were associated with failure to obtain results.

**Appropriate care for HBV-infection groups in need of medical intervention**

Among those HBV-infection groups in need of medical intervention ( $n=409$ ), 20 (4.9%) received appropriate care, with no difference between study arms ( $p=0.5$ , Figure 2). Even when excluding patients who were unable to be reached by telephone, there was no difference in vaccination rates between serology ( $n=12$ , 6.6%) and rapid-test ( $n=8$ , 4.9%) interventions ( $N=346$ ,  $p=0.5$ ).

Two of 8 (25.0%) HBsAg-positive participants presented to a medical visit to ascertain their HBV-disease status and 18 of 401 (4.5%) non-immunized participants initiated HBV vaccination. In multivariable analysis (Table 2), men were borderline significantly less likely than women to receive appropriate HBV-care ( $p=0.05$ ). Participants from high HBV-endemic countries and those who had a prolonged stay at a medical facility tended to receive more adequate care ( $p=0.08$  and  $0.07$ ).

**DISCUSSION**

To the best of our knowledge, this is the first randomized study that directly evaluates the impact of HBV rapid tests. First, we observed no difference between testing arms in the proportion of participants obtaining their results. This finding is opposite to what is generally observed in HIV-rapid testing, where the lengthy time of obtaining a serological test combined with fear and/or anxiety of HIV-disease dissuades patients in knowing their infection status [10]. Meanwhile, no risk factors, related to HBV-transmission, socioeconomic status, age, and employment, were significantly associated with obtaining serological results. Second, we do not provide any evidence that HBsAg and anti-HBsAb rapid tests lead to increased HBV vaccination rates or "linkage to care". Even though no clear determinant was observed for increased appropriate care, tendencies were indeed noted with female-gender, originating from a high HBV-endemic countries, and prolonged stay at a medical facility.

Among HBsAg-positive participants, no association between randomized groups and linkage-to-care was observed. However, despite the very small numbers of HBsAg-positive patients, it is tempting to speculate a positive trend towards increased appropriate care for those patients

1  
2  
3 diagnosed with a rapid test versus the standard group. This difference could be more noticeable  
4 in "hard-to-reach" populations who have difficulties accessing care, which was hardly the case in  
5 our study as all participants came to a medical center on their own initiative and were required to  
6 have some form of health insurance. Then, the benefit of rapid testing would probably be more  
7 readily observed in specific sub-populations of those at risk of HBV-infection (i.e. immigrants, IV  
8 drug users, MSM, etc.) [17-20], as has been suggested for HIV [21, 22] and HCV [23]. It should  
9 be stated that the prevalence of HBV infection was much lower in our study compared to a  
10 previous evaluation including participants without national healthcare (0.8% versus 2.1%  
11 respectively) [20]. Regardless, since this study was powered with the dual aim of identifying both  
12 HBsAg infected and non-immunized individuals after HBV screening, we were unable to detect  
13 any differences between screening methods specifically among HBsAg positive individuals.  
14  
15  
16  
17  
18  
19

20 Rapid tests also failed to demonstrate any effect on HBV-vaccination rates, which were largely  
21 inadequate [24]. It might reflect a general problem of low vaccination rate in France [25].  
22 However, it needs to be stressed that, as a major limitation, the Quick Profile™ anti-HBsAb rapid  
23 test could not be used to confirm non-immunized HBV-status [9]. Since this rapid test had poor  
24 sensitivity, a definitive result at the initial visit could not be given to participants with a negative  
25 anti-HBsAb rapid test. This obstacle prohibited us from providing appropriate counseling on HBV  
26 vaccination without resorting to serological testing, thus making it difficult to evaluate the potential  
27 impact of anti-HBsAb rapid testing. Unfortunately, no other alternative rapid test with high  
28 classification probabilities is available, specifically one that has been evaluated apart from the  
29 manufacture [26].  
30  
31  
32  
33  
34  
35

36 Our results do put forward interesting questions related to the "cascade" of HBV care, which has  
37 been well-established in HIV [27] and HCV infection [28]. In such a framework, specific steps of  
38 healthcare involvement are placed in sequential order, starting from identifying those infected via  
39 testing to those receiving adequate care. In our study, we demonstrate encouraging results on  
40 the proportion of participants receiving test results, thus allowing infected individuals to be  
41 identified. However, there is a substantial drop-off in the proportion of patients adequately  
42 seeking care. Further research would be needed to determine if this finding is due to the low-risk  
43 of HBV-related disease perceived by participants, laxness of HBV-related care by the physician,  
44 or a combination of the two.  
45  
46  
47  
48  
49  
50

51 In addition to the limitations previously mentioned, one other limitation occurred relating to the  
52 conditions under which serological results were obtained. Blood samples were immediately  
53 drawn after the study visit, contrary to routine practice where participants would normally have to  
54 test at a clinical laboratory located at a different facility. By removing this step, we may have  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 facilitated the cascade of care, potentially biasing our results towards higher proportions of  
4 patients obtaining HBV test results.  
5  
6

7 Notwithstanding these limitations, our study adds novel insight to evaluating rapid tests. This is  
8 the first study to evaluate the clinical impact of the use of HBV rapid tests specifically by  
9 randomizing participants to a specific intervention. While at the same time we considered two  
10 different aspects of healthcare interventions both at the individual level and at the population  
11 level. Finally we demonstrate the complexity of further intervention on the status of HBV infection  
12 which needs to be considered in future testing campaigns.  
13  
14  
15  
16

17 In conclusion, rapid testing for HBV might not increase vaccination for non-immunized and  
18 linkage-to-care for infected individuals when compared to standard practice. However, the lack of  
19 a reliable anti-HBsAb test may have compromised any advantage with rapid testing, stressing the  
20 utility of tests with higher sensitivity and specificity in identifying non-immunized individuals.  
21 Furthermore, rapid testing should be evaluated in populations with higher HBsAg-seroprevalence.  
22 Seeing that they are also at high risk of exposure to HIV and HCV, algorithms incorporating  
23 simultaneous rapid testing for these viruses are warranted.  
24  
25  
26  
27  
28  
29

#### 30 **ACKNOWLEDGMENTS**

31  
32 We wish to thank all study participants as well as all medical and paramedical centers  
33 participating in the study, Tabassome Simon and nurses from the URC-Est and the data  
34 management center especially Frederic Chau, Frederic Fotre, Sylvain Bitschine, Isabelle Goderel  
35 and Gregory Pannetier. We also acknowledge Samia Hicham, Julie Lamarque, and Christelle  
36 Pauleau for their extraordinary effort in data collection at the various sites.  
37  
38  
39  
40

41 The OPTISCREEN-B study group:

42 Coordinating center: P.M. Girard, K. Lacombe, J. Bottero, H. Rougier, S. Hicham, J. Lamarque,  
43 C. Pauleau. Scientific advisors: M. Lemoine, J. Gozlan, A. Boyd. Data management center: F.  
44 Carrat, F. Chau, S. Bitschine, F. Fotre, I. Goderel and G. Pannetier.  
45  
46  
47

48 The participating clinical site investigators are as follows: N. Boo, C. Charlois (CDAG Ville de  
49 Paris), P. Dhotte, V. Matharan (Centre de Santé au Maire-Volta), P. Cazaux (Centre de santé de  
50 la CRAMIF), B. Varsat, G. Delord (Département des Examens Périodiques de Santé (DEPSA),  
51 CPAM, Paris, Stalingrad site), V. Vasseur, O. Cha (Policlinique Saint-Antoine Hospital), N. Valin,  
52 P. Campa (Consultation Voyageurs Saint-Antoine Hospital), A. Collignon (Laboratoire Saint-  
53 Marcel).  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

19/06/2014

## REFERENCES

1. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, *et al.* Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008,**57**:1-20.
2. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, *et al.* The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference\*. *J Viral Hepat* 2011,**18 Suppl 1**:1-16.
3. ELPA. Report on hepatitis patient self-help in Europe. *European Liver Patients Association*. <http://www.hepbcppa.org/wp-content/uploads/2011/11/Report-on-Patient-Self-Help.pdf> 2010.
4. IOM. Institute of Medicine. Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. *The National Academies Press* 2010.
5. Coates TJ, Richter L, Caceres C. Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better. *Lancet* 2008,**372**:669-684.
6. DGS. Plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009-2012). [http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_hepatites\\_2009\\_2012.pdf](http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_hepatites_2009_2012.pdf). 2009.
7. Vignier N, Jestin C, Arwidson P. Perceptions de l'hépatite B et de sa prévention. Premiers résultats d'une étude qualitative. *BEH* 2009:212.
8. Tosini S, Rioux C, Pélissier G, Bouvet E. Étude de perception des risques de l'hépatite virale B et de sa prévention vaccinale dans une Consultation de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) parisienne en 2007. *BEH* 2009,**20-21**:217-220.
9. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Lemoine M, Carrat F, Collignon A, *et al.* Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France. *J Hepatol* 2013,**58**:473-478.
10. 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**:1597-1604.
11. HAS. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Modalités de réalisation des tests de dépistage. [http://www.has-santefr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/recommandations - depistage de linfection par le vih en france - modalites de realisation des tests de depistage 2008-10-22 11-55-8 316pdf](http://www.has-santefr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/recommandations_-_depistage_de_linfection_par_le_vih_en_france_-_modalites_de_realisation_des_tests_de_depistage_2008-10-22_11-55-8_316pdf) 2008.
12. OptiscreenB. [http://www.optiscreenb.fr/doc/phase2/Cahier%20d'inclusion%20final\\_29012012.pdf](http://www.optiscreenb.fr/doc/phase2/Cahier%20d'inclusion%20final_29012012.pdf).
13. HCSP. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. *BEH* 2011,**10-11**:101-156.
14. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009,**50**:227-242.
15. EASL. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012,**57**:167-185.
16. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. ECDC technical report, Stockholm, October 2010. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101012\\_TER\\_HepBandC\\_survey.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101012_TER_HepBandC_survey.pdf) 2010.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

17. Spenatto N, Boulinguez S, Mularczyk M, Molinier L, Bureau C, Saune K, *et al.* Hepatitis B screening: Who to target? A French sexually transmitted infection clinic experience. *J Hepatol* 2012.
18. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, *et al.* Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010;**82**:546-555.
19. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. 2006, [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence\\_b\\_c/index.htm](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/index.htm).
20. Bottero J, Boyd A, Lemoine M, Carrat F, Gozlan J, Collignon A, *et al.* Current state of and needs for hepatitis B screening: results of a large screening study in a low-prevalent, metropolitan region. *PLoS One* 2014;**9**:e92266.
21. Lorente N, Preau M, Vernay-Vaisse C, Mora M, Blanche J, Otis J, *et al.* Expanding access to non-medicalized community-based rapid testing to men who have sex with men: an urgent HIV prevention intervention (the ANRS-DRAG study). *PLoS One* 2013;**8**:e61225.
22. Champenois K, Le Gall JM, Jacquemin C, Jean S, Martin C, Rios L, *et al.* ANRS-COM'TEST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open* 2012;**2**:e000693.
23. Drobnik A, Judd C, Banach D, Egger J, Konty K, Rude E. Public health implications of rapid hepatitis C screening with an oral swab for community-based organizations serving high-risk populations. *Am J Public Health* 2011;**101**:2151-2155.
24. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Lemoine M, Collignon A, Boo N, *et al.* Testing for Hepatitis B Virus (HBV) alone does not increase vaccine coverage in non-immunized persons. *EASL, The International Liver Congress*. 2013.
25. Dhumeaux D. Recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. 2014, **Vaccination**:44-45.
26. El-Ghitany EM, Farghaly AG. Evaluation of commercialized rapid diagnostic testing for some Hepatitis B biomarkers in an area of intermediate endemicity. *J Virol Methods* 2013;**194**:190-193.
27. Mugavero MJ, Amico KR, Horn T, Thompson MA. The state of engagement in HIV care in the United States: from cascade to continuum to control. *Clin Infect Dis* 2013;**57**:1164-1171.
28. Holmberg SD, Spradling PR, Moorman AC, Denniston MM. Hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 2013;**368**:1859-1861.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
--

## FIGURE LEGENDS

### Figure 1. Study Flow Diagram

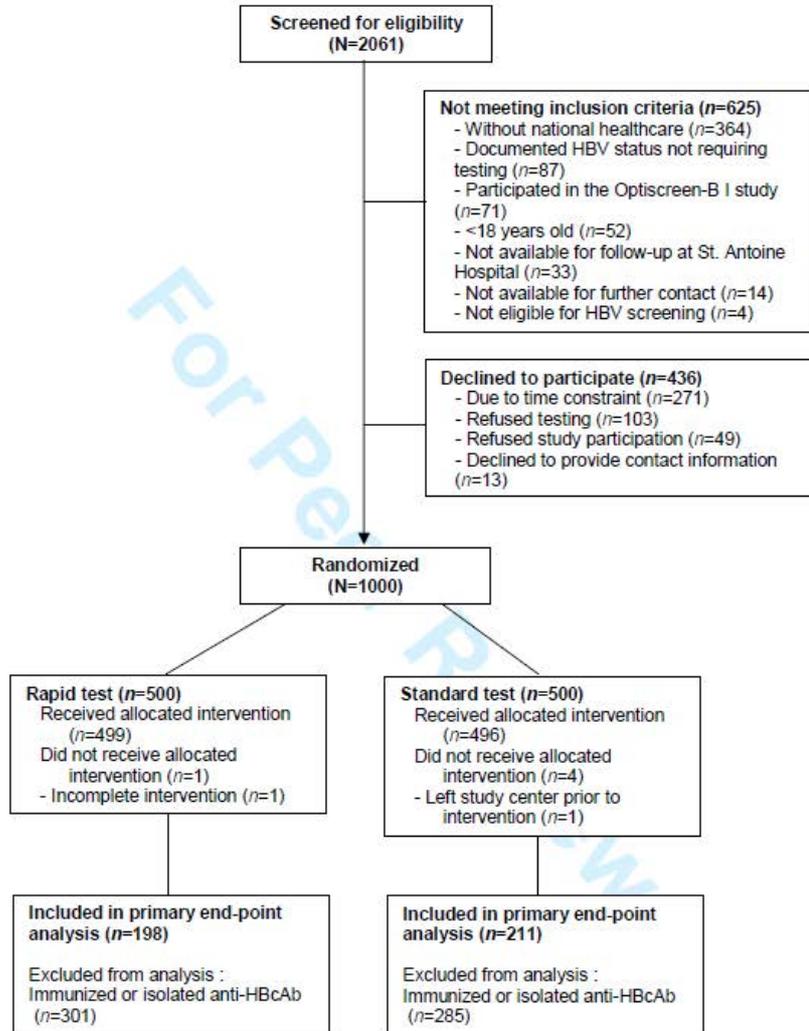
### Figure 2. HBV status and linkage-to-care

Distribution of HBV-infection groups is given for both rapid test and standard test intervention arms. The proportion of participants who were informed of their HBV-status (i.e. received their test results) are then given for each HBV-infection group, while assuming that mailed results were received and read by the participant. Finally, the primary end-point of appropriate care is illustrated in the shaded box below, with no significant difference between intervention arms for HBsAg-positive ( $p=0.3$ ) or non-immunized ( $p=0.5$ ) individuals (combined groups,  $p=0.5$ ).

For Peer Review

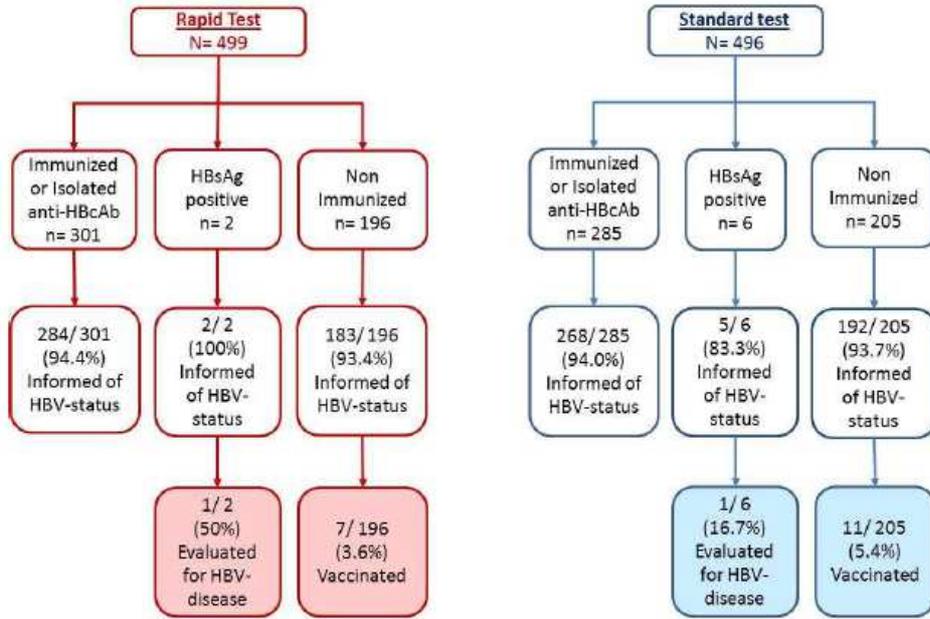
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59

Figure 1.



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
--

Figure 2.



Review

## TABLES

Table 1. Description of the study population per intervention arm

	Intervention Arm		$p^*$
	Standard test ( $n=496$ )	Rapid test ( $n=499$ )	
Male	246 (49.6)	227 (45.5)	0.2
Age years	40.7 (16.0)	40.1 (15.6)	0.6
Completed high-school education or higher	341 (68.8)	315 (63.1)	0.06
Employment			0.18
Employed	262 (52.8)	271 (54.3)	
Student	68 (13.7)	62 (12.4)	
Unemployed	62 (12.5)	83 (16.6)	
Retired	61 (12.3)	53 (10.6)	
Other	43 (8.7)	30 (6.0)	
HBV prevalence of birth country			0.3
Low (<2.0%)	292 (58.9)	275 (55.1)	
Intermediate (2.0-8.0%)	116 (23.4)	137 (27.5)	
High (>8.0%)	88 (17.7)	87 (17.4)	
Parents born in high HBV-endemic region	108 (21.8)	100 (20.0)	0.5
Traveled to high HBV-endemic region <sup>1</sup>	86 (17.3)	88 (17.6)	0.9
Surgical intervention in high HBV-endemic region	40 (8.1)	46 (9.2)	0.5
Health insurance plan			0.6
Social security	465 (93.8)	472 (94.6)	
CMU <sup>2</sup>	31 (6.3)	27 (5.4)	
Received transfusion before 1992	30 (6.1)	30 (6.0)	0.9
Received acupuncture	96 (19.4)	86 (17.2)	0.4
Received tattoos	48 (9.7)	69 (13.8)	0.04
Received piercing	257 (51.8)	259 (51.9)	0.9
Number of life-time sexual partners			0.6
0-1	56 (11.3)	61 (12.2)	
2-9	213 (42.9)	226 (45.3)	
≥10	227 (45.8)	212 (42.5)	
Nasal drug-use	57 (11.5)	63 (12.6)	0.6
Intravenous drug-use	2 (0.4)	2 (0.4)	0.9
Long-term stay at a medical center	17 (3.4)	25 (5.0)	0.2
Previously incarcerated	27 (5.4)	16 (3.2)	0.08
Main services provided at recruiting center			0.9
General care and testing	284 (57.3)	283 (56.7)	
Free and anonymous STD testing	162 (32.7)	164 (32.9)	
Immigrant and low SES care	50 (10.1)	52 (10.4)	

All numbers above represent  $n$  (%), except for age where mean (SD) is given.

\*Statistical comparison between arms was performed using Pearson's  $\chi^2$  test or Fisher's exact test for categorical variables and Student's  $t$  test for continuous variables.

<sup>1</sup>Period of stay was longer than 3 months.

<sup>2</sup>Couverture médicale universelle, health insurance coverage that is given to persons living in precarious social situations (i.e. unemployed, poverty, etc.).

Table 2. Determinants of seeking appropriate care after HBV testing

	Univariable		Multivariable <sup>1</sup>	
	OR (95%CI)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>
Male vs female	0.31 (0.10-0.93)	0.04	0.32 (0.10-1.01)	0.05
Age (per 10 years)	1.02 (0.78-1.33)	0.9		
High-school education completed or higher	0.78 (0.31-1.92)	0.6		
Employment				
Employed	1.00			
Student	0.66 (0.14-3.05)	0.6		
Unemployed	0.31 (0.04-2.45)	0.3		
Retired	0.76 (0.21-2.77)	0.7		
Other	1.08 (0.23-5.06)	0.9		
HBV prevalence of birth country				
Low (<2.0%)	1.00		1.00	
Intermediate (2.0-8.0%)	1.44 (0.51-4.07)	0.5	1.25 (0.43-3.60)	0.7
High (>8.0%)	3.21 (1.00-10.31)	0.05	2.86 (0.87-9.37)	0.08
Parents born in high HBV-endemic region	2.55 (0.94-6.91)	0.07		
Traveled to high HBV-endemic region <sup>1</sup>	1.91 (0.61-5.97)	0.3		
Surgical intervention in high HBV-endemic region	0.97 (0.12-7.63)	0.9		
Health insurance plan				
Social security	1.00			
CMU <sup>2</sup>	*	*		
Received transfusion before 1992	0.77 (0.10-5.96)	0.8		
Received acupuncture	0.40 (0.09-1.77)	0.2		
Received tattoos	1.43 (0.32-6.49)	0.6		
Received piercing	0.36 (0.13-1.04)	0.06		
Number of life-time sexual partners				
0-1	1.00			
2-9	1.34 (0.29-6.29)	0.7		
≥10	0.84 (0.17-4.19)	0.8		
Nasal drug-use	*	*		
Intravenous drug-use	*	*		
Long-term stay at a medical center	3.64 (0.98-13.55)	0.05	3.48 (0.90-13.47)	0.07
Previously incarcerated	1.15 (0.15-9.12)	0.9		
Study arm				
Standard test	1.00		1.00	
Rapid test	0.70 (0.28-1.75)	0.4	0.61 (0.24-1.56)	0.3

Only HBsAg-positive and non-immunized participants were included in the analysis (N=409). Odds ratios and 95%CI estimated from a random-effects logistic regression model correcting for within-study center correlation. \*ORs could not be estimated.

<sup>1</sup>Multivariable model constructed by including all covariables with *p*<0.2 in univariable analysis and study arm. Parents born in high HBV-endemic region was not included in the model due to collinearity with HBV prevalence of birth country. Piercing was removed from the model because it no longer had the pre-specified *p*-value for inclusion (*p*= 0.604).

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60**Box 1. Defining HBV infection groups**

HBV infection status	HBV serology		
	HBsAg	anti-HBc Ab	anti-HBs Ab
HBsAg-positive	+	+/-	+/-
Resolved infection	-	+	+
Isolated anti-HBc Ab+	-	+	-
Vaccinated	-	-	+
Non-immunized	-	-	-

Abbreviations: HBV – hepatitis B virus, HBsAg – hepatitis B surface antigen, anti-HBs Ab – anti-HBs antibodies, anti-HBc Ab – anti-hepatitis B core antibodies.

## Box 2. Initial diagnosis made after HBV rapid test results

HBV Rapid Test		Initial diagnosis
HBsAg	anti-HBsAb	
+	-/ind	<b>Infected with HBV</b>
-	+	<b>Immunized against HBV</b>
+	+	<b>Uncertain result needing confirmation with ELISA;</b> person very likely infected with HBV
-	-/ind	<b>Uncertain result needing confirmation with ELISA;</b> person probably a non-carrier of HBV
ind	+	<b>Uncertain result needing confirmation with ELISA;</b> person probably immunized against HBV
ind	-/ind	<b>Uncertain result needing confirmation with ELISA</b>

\*ind=indeterminate

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
--

### **3. Intérêt en pratique de l'utilisation combinée des tests rapides VIH-VHB-VHC en population précaire migrante.**

L'étude Optiscreen III a été élaborée dans les suites de la phase II du projet Optiscreen B ayant mis en évidence la nécessité d'évaluer l'apport des tests rapides dans des populations ciblées potentiellement éloignées du système de soins traditionnel.

Sur les 551 personnes consultant au CASO entre février et juin 2014, 224 n'ont pas été incluses, essentiellement (n= 166) pour des raisons indépendantes de leur volonté (non-respect des critères d'inclusion (n=150) ou urgence médicale (n=16)). Soixante et une personnes n'ont pas été incluses du fait d'un refus de dépistage (n=60) ou d'un refus d'étude (n=1).

Trois cent vingt-quatre personnes ont été incluses et analysées (groupe E, n=162 ; groupe R, n=162). Les personnes incluses sont majoritairement des hommes (62%), de 37.5 ans en moyenne, originaires de pays de forte endémicité VHB pour près de 80% d'entre eux et sans aucune couverture maladie (100%).

Parmi les personnes incluses dans le groupe E, seuls 64,2% (104/162) sont allés faire leur prélèvement et en ont récupéré le résultat versus 98.2% (159/162) dans le groupe R ( $p<0.001$ ). L'obstacle principal au dépistage par sérologie a été l'étape consistant à aller se faire prélever dans un laboratoire extérieur au centre de consultation (non réalisé pour 29% des sujets) puis l'étape de récupération des résultats (non réalisée pour près de 10% des personnes prélevées).

Parmi les 486 TROD réalisés pour les 162 personnes incluses dans le groupe R (3 TROD par personne), on note 19 échecs (3.9%) : 6 échecs de TROD VIH, 12 échecs de TROD VHB et 1 échec de TROD VHC. Ces échecs étaient dans 13 cas/19 (6/6 TROD VIH, 6/12 TROD VHB, 1/1 TROD VHC) liés à l'impossibilité d'obtenir une ponction sanguine au bout du doigt suffisante (mains calleuses) et dans 6 cas liés à un défaut de migration du sang sur TROD VHB. Du fait de l'impossibilité de réalisation des TROD, un dépistage Elisa complémentaire a été prescrit aux 12 personnes n'ayant pas pu avoir de détermination complète de leur statut VIH, VHB, VHC par TROD. Parmi elles, 3 personnes n'ont pas réalisé ces analyses.

Trente-huit personnes (11,7%) ont été dépistées séropositives pour l'une des infections suivantes : VIH ( $n=7$ ), VHB ( $n=23$ ), VHC ( $n=8$ ) ; dont 20 dans le groupe R (3 VIH, 13 AgHBs, 4 VHC) et 18 dans le groupe E (4 VIH, 10 AgHBs, 4 VHC) ( $p=0.7$ ). Parmi les personnes infectées, 100% ont été informées de leur statut dans le groupe R (20/20) versus 88.9% dans le groupe E (16/18),  $p=0.2$ . Par ailleurs, sous réserve d'un manque de puissance, la méthode de dépistage ne semble pas influencer le taux de perdus de vue après annonce du résultat (personnes informées de leur séropositivité ne consultant pas en centre spécialisé) : respectivement de 1/16 dans le groupe E et 2/20 dans le groupe R,  $p=0.7$ .

L'étude de perception des TROD a mis en évidence une très bonne acceptation de cette méthode de dépistage dans l'ensemble des trois groupes évalués : ensemble des consultants inclus, personnes dépistées infectées et médecins (après annonce d'un résultat positif par TROD). Ainsi, en population d'étude, seules 5 personnes (1.5%) pensent que le test sérologique est plus fiable ou plus précis. A l'opposé, 76% des personnes ( $n=246$ ) déclarent préférer le dépistage par TROD au dépistage standard. Les raisons de la préférence pour les TROD sont majoritairement liées au caractère rapide du dépistage ( $n=171$ , 52.8%) puis à leur commodité de réalisation ( $n=83$ , 25.6%). Concernant les personnes dépistées positives, elles se déclarent, quel que soit l'outil de dépistage employé, satisfaites de la méthode. Enfin, pour les médecins, parfois hostiles avant le démarrage de l'étude et inquiets des conséquences d'un dépistage rapide tant pour les patients que pour l'organisation pratique de la consultation, la méthode utilisée de dépistage n'a pas eu d'impact majeur sur le rendu de résultat. Seuls 15% d'entre eux estiment que le dépistage par TROD a compliqué la consultation. A l'inverse, 50% estiment que la disponibilité immédiate du résultat a facilité la consultation.

Au total, l'utilisation de TROD VIH, AgHBs et VHC semble fortement améliorer la cascade de dépistage des personnes migrantes en situation de précarité sociale, à fort risque viral.



R-01

# L'utilisation de tests d'orientation diagnostique VIH, VHB, VHC ameliore la prise en charge

Bottero J<sup>1,2,3</sup>, Boyd A<sup>3</sup>, Gozlan J<sup>4</sup>, Nau J<sup>5</sup>, Pauti MD<sup>5</sup>, Girard PM<sup>2,3,3</sup>, Lacombe K<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>INSERM, UMR\_S 1136, Paris; <sup>2</sup>Sorbonne Universités, UPMC, Paris; <sup>3</sup>Service de Maladies Infectieuses, CHU St Antoine, Paris; <sup>4</sup>Laboratoire de Virologie, CHU St Antoine, Paris; <sup>5</sup>Médecins du Monde, Paris



## CONTEXTE

- En France, plus de 55% des personnes infectées par le virus de l'hépatite B (VHB), 45% des personnes séropositives pour le virus de l'hépatite C (VHC) [1] et 17% des séropositifs VIH ignorent leur statut [2].
- Ces personnes ne bénéficient de facto pas d'une prise en charge adaptée (pouvant permettre d'éviter l'aggravation de la maladie) et constituent en outre un réservoir important, source possible de nouvelles contaminations.
- Cette situation s'explique en partie par des pratiques de dépistage insuffisamment mises en œuvre, notamment auprès des populations les plus à risque.
- Ces dernières années, se sont développés des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) du VIH [3] et des hépatites B [4] et C [5]. L'utilisation combinée de ces 3 tests rapides pourrait faciliter le dépistage et améliorer la prise en charge.

## OBJECTIFS

L'étude interventionnelle Optiscreen III visait à évaluer l'impact de l'utilisation des TROD VIH, VHB et VHC sur la prise en charge d'une population migrante en situation de précarité sociale.

## PATIENTS ET METHODES

### Design

- Etude interventionnelle, randomisée, monocentrique et prospective (ClinicalTrials.gov, number: NCT01767597).
- Inclusion de l'ensemble des adultes volontaires ayant consulté chez « Médecins du Monde » (MDM) entre février et juin 2013

### Critères de non-inclusion:

- Absence d'indication au dépistage (statut connu avec certitude)
- Pas de possibilité de suivi à St Antoine en cas d'infection VIH, VHB et/ ou VHC

### Intervention

- Randomisation 1:1 des personnes pour dépistage par :

- Groupes E: méthode standard sérologie ELISA de dépistage du VIH, de l'AgHBs et du VHC. Ordonnance de bilan remise au patient pour prélèvement au laboratoire. Rendu de résultats en consultation, 10-15 jours après le prélèvement.
- Groupes R: tests rapides VHB (détectant l'antigène HBs- AgHBs-), VHC et VIH. Résultats communiqués à J0.

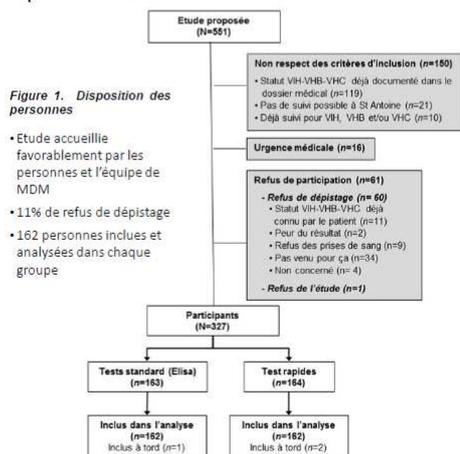
### Critères de jugement

- Taux de personnes incluses ayant effectivement pratiqué un dépistage et ayant obtenu les résultats du dépistage (évaluation de l'accessibilité du dépistage)
- Taux de personnes infectées ayant effectivement eu recours à un suivi spécialisé et ayant réalisé une évaluation précise de l'état d'avancement de leur infection (évaluation de l'accès aux soins).

Parallèlement, les taux de participation à l'étude, d'acceptation du dépistage, de refus et d'échec de test rapide et le ressenti des médecins et des patients vis-à-vis des tests rapides ont été évalués.

## RESULTATS

### Population d'étude



- Population d'étude = population migrante, récemment arrivée en France et en situation de précarité sociale sévère (aucune couverture maladie)

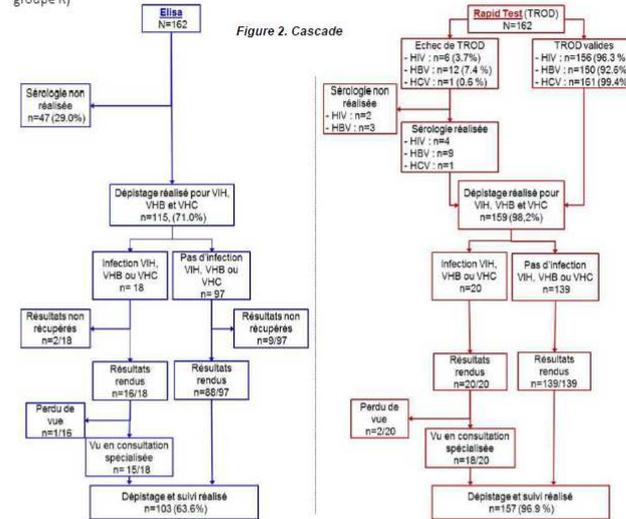
Tableau 1. Caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude

	Branche d'étude		p <sup>*</sup>
	Tests standards (n=183)	Tests rapides (n=162)	
Sexe masculin	102 (63.0)	99 (61.1)	0.73
Age (années), Moyenne, SD	38.6 (12.1)	36.7 (12.2)	0.17
Endémicité VHB du pays de naissance			
Faible (<2.0%)	2 (1.2)	1 (0.6)	
Intermédiaire (2.0-8.0%)	133 (82.1)	124 (76.5)	0.33
Forte (>8.0%)	27 (16.7)	37 (22.8)	
Couverture maladie			
Aucune	162 (100)	162 (100)	1

## RESULTATS (suite)

### Cascade du dépistage par groupe de randomisation

- Dans le groupe Elisa, seuls 64.2% des personnes sont allées faire le prélèvement, et en ont récupéré les résultats versus 98.2% dans le groupe TROD (p<0.001).
- L'obstacle principal au dépistage par sérologie est l'étape consistant à aller se faire prélever dans un laboratoire extérieur au centre de consultation (non réalisé pour 29% des sujets) puis la récupération des résultats (non réalisée pour près de 10% des personnes prélevées).
- 38 personnes (11.7%) ont été dépistées séropositives pour le VIH (n=7), VHB (n=23), VHC (n=8) ; dont 20 dans le groupe R (3 VIH, 13 AgHBs, 4 VHC) et 18 dans le groupe E (4 VIH, 10 AgHBs, 4 VHC).
- Parmi les personnes infectées, 100% ont été informées de leur statut dans le groupe R (20/20) versus 88.9% dans le groupe E (16/18).
- Le taux de perdu de vue des personnes informées de leur séropositivité, ne consultant pas en centre spécialisé, est comparable dans les 2 groupes (respectivement 1/16 dans le groupe E et 2/20 dans le groupe R).



### Opinion des personnes et des médecins sur les méthodes de dépistage

- En population globale
  - 76% des personnes (n=246) préfèrent le dépistage par TROD au dépistage standard.
  - Les raisons de la préférence pour les TROD sont majoritairement liées au caractère rapide du dépistage (n=171, 52.8%) puis à leurs commodités (n=83, 25.6%).
  - Seules 5 personnes (1.5%) pensent que le test sérologique est plus fiable/ précis.
- Pour les personnes dépistées positives
  - Les personnes dépistées positives à l'issue du dépistage sont globalement satisfaites de la méthode de dépistage employée.
  - Pour les médecins, la méthode utilisée de dépistage n'a pas eu d'impact majeur sur le rendu de résultat. Seuls 15% d'entre eux estiment que le dépistage par TROD a compliqué la consultation. A l'inverse 50% estiment que la disponibilité immédiate du résultat a facilité la consultation.

Figure 3. Méthode de dépistage préférentielle, ensemble des sujets

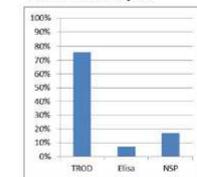


Tableau 2. Opinion des personnes et des médecins concernant la méthode de dépistage si dépistage positif

	Groupe	
	Test standard (n=18)	TROD (n=20)
Opinion des patients		
Satisfait de la méthode de dépistage employée	13/18 (72.2)	16/20 (80)
Aurait préféré avoir une sérologie	1/17 (5.9)	
Aurait préféré avoir un TROD	3/13 (23.1)	
Opinion des médecins		
Comment s'est passé le rendu de résultats ?		
Bien/ Très bien	13/18 (81.2)	14 (70.0)
Difficilement/ Très difficilement	2 (12.5)	3 (15.0)
Ni bien ni difficilement	1 (6.25)	3 (15.0)
Selon vous l'utilisation du TROD a :		
- simplifié la consultation		10 (50.0)
- a compliqué la consultation		3 (15.0)
- n'a pas eu d'impact sur le rendu de résultats		7 (35.0)

## CONCLUSION

L'utilisation de TROD VIH, AgHBs et VHC améliore fortement la cascade de dépistage des personnes migrantes en situation de précarité sociale, à fort risque viral

## REFERENCES

- Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC (2006) Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. [http://www.invs.santepubliquefrance.fr/prevalence/prevalence\\_b\\_c/index.htm](http://www.invs.santepubliquefrance.fr/prevalence/prevalence_b_c/index.htm)
- Costagliola D, Bourillon F, Salmon-Ceron D, Chêne G, Pirog F, Samaille C. Épidémiologie de l'infection à VIH. Yeni P, ed Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH Recommandations du Groupe d'Experts Paris, France. La documentation française 2010;24-33.
- Rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. <http://www.santepubliquefrance.fr/rapport-2013-sur-la-prise-en-charge-medicale-des-personnes-vivant-avec-le-vih.html>
- Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Lecomte M, Carrat F, et al. (2013) Performance of rapid tests for the detection of HBsAg and anti-HBcAb in a large cohort. France. J Hepatol 58: 474-475.
- Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. HAS, 2014

## REMERCIEMENTS

Contact: [julie.bottero@sat.aphp.fr](mailto:julie.bottero@sat.aphp.fr) / SMIT, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris

#### **D. Pratiques de vaccination post-dépistage**

L'hépatite B étant une infection évitable par la vaccination, l'objectif du dépistage n'est pas seulement d'identifier les personnes infectées mais aussi d'identifier les personnes non-immunisées à risque d'exposition au VHB et ainsi pouvoir leur proposer la vaccination. En 2009 en France, la couverture vaccinale des adultes semblait largement inférieure à celle observée par ailleurs en Europe ou en Amérique du Nord. Dans ce contexte, la vaccination des personnes dépistées non-immunisées à risque persistant d'exposition au VHB, est souhaitable. L'objectif de cette étude était d'évaluer les pratiques habituelles de vaccination VHB suite à un dépistage.

Sur les 4924 personnes ayant eu un dépistage VHB complet lors des phases I et II du projet Optiscreen B, 1898 (38.0%) étaient non immunisées malgré une indication au dépistage pour 86.7% (N=1645) d'entre elles.

Parmi les 840 sujets non immunisés à risque persistant d'exposition au VHB rappelés avec succès, seuls 97 (11.5%) personnes avaient amorcé une vaccination.

Avec 13% de patients n'ayant pas récupéré leurs résultats, 21% de vaccinations non proposées et 34% de personnes invoquant un manque de temps, les raisons de la non vaccination semblaient plus liées à l'inertie globale du système qu'à une opposition franche des patients ; laquelle était évoquée par 222 personnes dont 89 ne se percevaient pas à risque d'exposition au VHB (seules 123 personnes (17%) se déclaraient réellement opposées aux vaccinations).

Les facteurs positivement associés à la réalisation, suite au dépistage, d'une vaccination anti-VHB étaient l'usage de drogue par voie intraveineuse, l'endémicité (moyenne ou forte) du pays de naissance et la précarité sociale (aucune assurance maladie ou AME) de la personne (Tableau 8). A l'inverse, aucune association n'était observée entre la pratique de la vaccination anti-VHB post dépistage et le sexe, l'âge, le fait d'avoir un proche infecté par le VHB, d'avoir un multipartenariat sexuel, d'avoir des rapports homosexuels masculins ou de voyager en zone de forte endémicité VHB. On ne retrouvait pas non plus d'association avec le type de dépistage réalisé (test rapide versus Elisa).

*Tableau 8 : Facteurs associés au recours vaccinal post-dépistage*

Facteurs de risque	Analyse Univariée	
	OR (95% CI)	p
Femme vs homme	0.73 (0.41-1.29)	0.3
Age (par année)	1.01 (0.98-1.03)	0.6
Voyage en zone de forte endémicité VHB	1.25 (0.67-2.33)	0.5
Proche infecté par le VHB	1.26 (0.51-3.11)	0.6
Homo/ Bisexuels masculins	1.59 (0.69-3.70)	0.3
Nb total de partenaires sexuels		
0-1	1.00	
≥10	0.77 (0.32-1.82)	0.6
<b>Usage de drogue intraveineuse</b>	7.93 (1.03-60.98)	0.05
<b>Endémicité VHB du pays de naissance</b>		
Faible (<2.0%)	1.00	
Intermédiaire (2.0-8.0%)	4.88 (2.11-11.28)	<0.001
Forte (>8.0%)	6.40 (2.94-13.93)	<0.001
<b>Assurance maladie</b>		
Sécurité sociale	1.00	
AME	3.96 (1.27-12.38)	0.02
Aucune	4.04 (1.62-10.05)	0.003

Considérant le lien étroit entre type de structure médicale et accueil des groupes à risque d'exposition au VHB, une analyse complémentaire visait à évaluer le lien entre initiation vaccinale et centre. Comme évoqué, une association forte entre vaccination et type de centre a été objectivée avec un taux d'initiation de vaccination nettement inférieur en CDAG et dans les consultations de médecine générale (de 0 à 13%) à ceux observés dans les centres d'accueil des migrants et en prison (de 27 à 56%).

Au total, les occasions manquées de vaccination suite à un dépistage apparaissent très fréquentes dans cette étude et le plus souvent liées à l'inertie globale du système de soins. Une réorganisation des procédures post-dépistage pourrait augmenter la couverture vaccinale des populations à risque.



# Pratiques de vaccination post-dépistage Hépatite B



Bottero J<sup>1,2,3</sup>, Boyd A<sup>3</sup>, Gozlan J<sup>4</sup>, Lemoine M<sup>5</sup>, Rougier H<sup>3</sup>, Girard PM<sup>1,2,3</sup>, Lacombe K<sup>1,2,3</sup>

1 Inserm UMR-S707, Paris, 2 Université Pierre et Marie Curie, Paris, 3 Service de Maladies Infectieuses, Hôpital St Antoine, Paris, 4 Laboratoire de Virologie, Hôpital St Antoine, Paris, 5 Service d'Hépatologie, Hôpital St Antoine, Paris

www.optiscreenb.fr

K-04

## CONTEXTE

Avec plus d'un tiers de la population mondiale en contact avec le virus de l'hépatite B (VHB) et 350 millions de personnes infectées chroniques dont environ 14 millions en Europe [1], l'hépatite B est une des maladies infectieuses chroniques les plus fréquentes notamment dans les pays occidentaux.

La vaccination anti-hépatite B a largement montré son efficacité dans les pays de forte et de faible endémicité, permettant notamment une réduction de la prévalence et de l'incidence [2,3]. Malgré cela, la couverture vaccinale reste insuffisante notamment dans les groupes à risque [4,5] où surviennent la majorité des infections aiguës (2500 cas d'hépatites B aiguës estimés chaque année en France [6]).

Alors que la vaccination des sujets non immunisés à risque est recommandée suite à un dépistage et que 3,4 millions de tests VHB sont pratiqués chaque année en France, les pratiques vaccinales post dépistage sont mal connues.

## OBJECTIFS

L'objectif de cette étude était de décrire les pratiques effectives de vaccination suite à un dépistage et d'évaluer ainsi l'ampleur des opportunités manquées de vaccination.

## PATIENTS ET METHODES

Cette étude multicentrique et prospective a inclus les sujets non immunisés ayant participé à deux campagnes de dépistage menées à Paris en 2011-2012 dans 10 centres de soins primaires ayant des missions de dépistage, vaccination et/ou de soins. Trois centres étaient des centres de dépistage anonyme et gratuits (CDAG); 3 étaient des consultations de médecine générale, 3 étaient des centres accueillant principalement des migrants et un centre prenait en charge des personnes privées de libertés.

Les sujets dépistés étaient majeurs, pouvaient être recontactés si besoin et avaient donné leur consentement éclairé. Les sujets non immunisés ont été identifiés par une sérologie hépatite B détectant l'antigène HBs (AgHBs) et les anticorps anti-HBs et anti-HBc (AcHBs, AcHBc). L'indication vaccinale a été évaluée en appliquant les recommandations françaises. Les sujets non immunisés ayant une indication au dépistage ont été recontactés par téléphone 6 à 9 mois après le dépistage en 2011 et 3 à 6 mois après le dépistage en 2012 afin de savoir si une vaccination anti-VHB avait été initiée depuis le dépistage et sinon pour quelle raison. Des analyses de régression univariées ont ensuite été conduites pour identifier les facteurs associés à l'initiation de la vaccination anti-VHB.

## RESULTATS

Population d'étude. [Tableau 1]

Entre 2011 et 2012, 4924 sujets ont été dépistés. Parmi eux, 18% avaient été exposés au VHB dont près de 2% étaient infectés. 43% avaient été vaccinés avec succès et 38% étaient non immunisés et donc éligibles à cette étude.

	Total
Ac anti-HBc positif	908 (18.4)
. AgHBs Ag positif	- 93 (1.9)
. Infection résolue	- 640 (13.0)
. AcHBc isolé	- 142 (2.9)
Vaccinés	2122 (43.1)
Non immunisés	1871 (38.0)

Tableau 1. Statut VHB de la population d'étude

Statut VHB selon les facteurs de risque d'exposition au VHB. [Tableau 2]

Ces données correspondent à la période 2011 de l'étude Optiscreen B.

Le pourcentage de sujets non immunisés est globalement similaires dans les différents sous-groupes d'exposition au VHB et compris entre 28 et 35% exceptés dans le sous-groupe des personnes originaires d'une zone d'endémicité intermédiaire pour le VHB où 56% des personnes dépistées sont non-immunisées contre VHB.

Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et les sujets originaires de zone de faible endémicité VHB semblent plus souvent vaccinés que les autres groupes.

Tableau 2. Statut VHB en fonction des facteurs de risque d'exposition au VHB

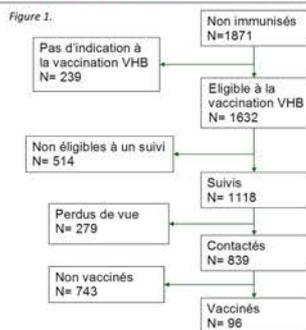
Statut VHB	N	Zone d'endémicité VHB					Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes	Usagers de drogue par voie IV
		Faible	Intermédiaire	Forte	>1 partenaire sexuel dans les 12 mois			
	N = 3929	N = 2208	N = 805	N = 916	N = 1797	N = 416	N = 23	
AgHBs (+)	85 (2.2)	1 (0.1)	15 (1.9)	69 (7.5)	18 (1.0)	1 (0.2)	2 (8.7)	
Infections guéries	528 (13.4)	52 (2.4)	119 (14.8)	357 (39.0)	138 (7.7)	39 (9.4)	1 (4.4)	
Anticorps anti-HBc isolés	131 (3.3)	5 (0.2)	17 (2.1)	109 (11.9)	29 (1.6)	9 (2.2)	3 (13.0)	
Vaccinés	1710 (43.5)	1368 (62.0)	206 (25.6)	136 (14.9)	1009 (56.2)	248 (59.6)	9 (39.1)	
<b>Non immunisés</b>	<b>1475 (37.5)</b>	<b>782 (35.4)</b>	<b>448 (55.7)</b>	<b>245 (26.8)</b>	<b>603 (33.6)</b>	<b>119 (28.6)</b>	<b>8 (34.8)</b>	

## Flow chart

La figure 1 illustre le recrutement et la participation à l'étude.

Parmi les 1871 personnes non immunisées, 1632 (87%) étaient éligibles à une vaccination VHB selon les recommandations françaises. 514 personnes n'ont pas été recontactées car le dépistage VHB n'aurait pas été prescrit indépendamment de l'étude. Parmi les 1118 personnes non immunisées éligibles à un suivi, 279 n'ont pas pu être recontactées malgré au moins 3 tentatives.

Sur les 839 personnes contactées, seules 96 (11%) avaient initié une vaccination anti-VHB.



## Raisons de la non vaccination [Tableau 3]

Avec 13% de patients n'ayant pas récupéré leurs résultats, 21% de vaccinations non proposées et 34% de personnes invoquant un manque de temps, les raisons de la non vaccination semblent plus liées à l'inertie globale du système qu'à une opposition franche des patients.

Parmi les 222 patients refusant de se faire vacciner, 89 (40%) ne se perçoivent pas à risque d'exposition au VHB et 123 (55%) se déclarent hostiles aux vaccinations.

Tableau 3. Raisons de la non vaccination post dépistage

Raisons de non vaccination, n (%)	Total (N=743)
Résultats non récupérés	99 (13.3)
Vaccination non proposée par le médecin	157 (21.1)
Pas d'indication vaccinale selon le médecin	24 (3.2)
Refus du patient de se faire vacciner	222 (29.9)
- Pas de facteur de risque perçu	- 89 (12.0)
- Pense avoir déjà été vacciné	- 20 (2.7)
- Hostiles aux vaccinations en général	- 42 (5.7)
- Hostiles à la vaccination Hépatite B	- 81 (10.9)
Manque de temps, pense se faire vacciner	253 (34.1)

## Déterminants associés à la vaccination anti-VHB post dépistage [Tableau 4]

Les facteurs positivement associés à la réalisation, suite au dépistage, d'une vaccination anti-VHB sont l'usage de drogue par voie intraveineuse, l'endémicité (moyenne ou forte) du pays de naissance de la personne et la précarité sociale (aucune assurance maladie ou AME) de la personne.

A l'inverse, aucune association n'est observée entre la pratique de la vaccination anti-VHB post dépistage et le sexe ou l'âge de la personne ou le fait d'avoir un proche infecté par le VHB, d'avoir un multipartenariat sexuel, d'avoir des rapports homosexuels masculins ou de voyager en zone de forte endémicité VHB.

Tableau 4. Déterminants individuels associés à la vaccination anti-VHB post dépistage

Facteurs de risque	Analyse Univariée	
	OR (95% CI)	p
Femme vs homme	0.73 (0.41-1.29)	0.3
Age (par année)	1.01 (0.98-1.03)	0.6
Voyage en zone de forte endémicité VHB	1.25 (0.67-2.33)	0.5
Proche infecté par le VHB	1.26 (0.51-3.11)	0.6
Homo/ Bisexuels masculins	1.59 (0.69-3.70)	0.3
Nb total de partenaires sexuels		
0-1	1.00	
≥10	0.77 (0.32-1.82)	0.6
Usage de drogue intraveineuse	7.93 (1.03-60.98)	0.05
Endémicité VHB du pays de naissance		
Faible (<2.0%)	1.00	
Intermédiaire (2.0-8.0%)	4.88 (2.11-11.28)	<0.001
Forte (>8.0%)	6.40 (2.94-13.93)	<0.001
Assurance maladie		
Sécurité sociale	1.00	
AME	3.96 (1.27-12.38)	0.02
Aucune	4.04 (1.62-10.05)	0.003

Considérant le lien étroit entre la représentation des groupes à risque d'exposition au VHB et le type des structures médicales de l'étude, une analyse complémentaire visait à évaluer la couverture vaccinale selon le centre et le type de centre où le dépistage avait été réalisé. Ainsi une association forte entre couverture vaccinale et type de centre a été observée; la couverture vaccinale étant plus forte dans les centres d'accueil des migrants et en prison et moindre en CDAG et dans les consultations de médecine générale. [Tableau 5]

Tableau 5. Couverture vaccinale post dépistage par centre et type de centre

Centre	Sujets suivis	Sujets ayant initié une vaccination anti-VHB	Couverture vaccinale post-dépistage par type de centre
Consultations type médecine générale	N°2	105	9 (8.6)
	N°3	26	3 (9.7)
	N°8	189	8 (3.6)
CDAG	N°1	36	0 (0)
	N°5	177	23 (13.0)
	N°6	199	12 (6.0)
Centres d'accueil de migrants	N°4	9	5 (55.6)
	N°9	22	6 (27.3)
	N°10	50	22 (44.0)
Prison	N°7	17	9 (52.9)
<b>Total</b>	<b>839</b>	<b>96 (11.4)</b>	<b>96/839 (11.4)</b>

## CONCLUSION

Suite à un dépistage les occasions manquées de vaccination sont très fréquentes et le plus souvent liées à l'inertie globale du système. Une réorganisation des procédures post-dépistage pourrait augmenter la couverture vaccinale des populations à risque.

## REFERENCES

- [1] Hatzakis A et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. J Vir Hep 2011
- [2] Ni YH et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. Gastroenterology 2007
- [3] Walter A et al. Surveillance for acute viral hepatitis—United States, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008
- [4] Beck CB et al. Hepatitis B vaccination coverage and uptake in prisons across England and Wales 2003-2010: a retrospective ecological study. Vaccine. 2012
- [5] Hoover KW et al. Low rates of hepatitis screening and vaccination of HIV-infected MSM in HIV clinics. Sex Transm Dis 2012
- [6] Antons D et al. Correction par le virus de l'hépatite B: une maladie sexuellement transmissible. BEH July 2011

## REMERCIEMENTS

Etude financée par l'ANRS, GILEAD et ROCHE.



Contact: julie.bottero@sat.aphp.fr  
Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris

#### **IV. DISCUSSION/ PERSPECTIVES**

Au final, grâce à l'active collaboration de chaque centre d'étude, au soutien des partenaires institutionnels et industriels et à l'organisation de l'équipe projet, le calendrier et les objectifs du projet Optiscreen B, phase I et II, ont été respectés. Ainsi ont pu être précisés les caractéristiques socio-démographiques et médicales de la population cible du dépistage de l'hépatite B, les pratiques actuelles de dépistage, les performances des algorithmes de dépistage actuellement disponibles, les performances et l'intérêt en pratique des tests rapides AgHBs et AchBs, le statut VHB des personnes ayant des AchBc isolés et les pratiques de vaccination post-dépistage.

Concernant l'évaluation des pratiques de dépistage et des algorithmes de dépistage, cette étude a permis de mettre en évidence l'existence d'occasions manquées de dépistage principalement liées à la sous-estimation du facteur de risque d'exposition au VHB lié au pays de naissance et, à l'inverse, une probable surestimation de l'impact de la sexualité (Nombre de partenaire et type de sexualité). Au moment du dépistage, les personnes sont majoritairement en situation de portage chronique inactif mais, néanmoins, 16% des personnes ont d'emblée une indication à un traitement antiviral, 4% des personnes ont d'emblée une atteinte hépatique au stade de cirrhose et 2% un carcinome hépatocellulaire (retard majeur au dépistage). A l'opposé, aucune des 128 personnes dépistées avec des anticorps anti-HBc isolés n'était en situation d'hépatite B chronique active (Charge virale VHB constamment indétectable).

L'application des recommandations Nord-Américaines de dépistage pourrait largement diminuer la part des personnes infectées ignorant leur statut, mais au prix de très nombreux dépistages de personnes non infectées. Si l'objectif principal du dépistage était essentiellement d'identifier les personnes infectées, des recommandations plus ciblées pourraient être établies, notamment à partir des données de cette étude, corroborées par celles d'une étude récemment menée en CDAG [35], à partir des données épidémiologiques émises par les associations en charge de populations à risque et bien sûr à partir des données de l'enquête nationale de prévalence de 2004.

Toutefois, dans le contexte d'une couverture vaccinale imparfaite, un autre objectif du dépistage est également d'identifier les personnes non-immunisées à risque persistant

d'exposition au VHB, les informer de leur statut et des risques puis les inciter à se vacciner. En pratique, à ce jour, l'accès à la vaccination de ces personnes semble très largement insuffisant et, étonnamment, non influencé par certains facteurs d'exposition au VHB tels que le fait d'avoir un proche infecté par le VHB, d'avoir un multipartenariat sexuel, d'avoir des rapports homosexuels masculins ou de voyager en zone de forte endémicité VHB. Ce faible recours à la vaccination post-dépistage, plus important en cas de dépistage dans une structure de santé généraliste, semble plus lié à l'inertie globale du système de soins qu'à une opposition franche des patients. Dans certaines structures, il semblerait utile de renforcer le discours médical incitant à la vaccination et de mettre en place un circuit de vaccination pour promouvoir le lien vers le soin préventif à l'image des réseaux mis en place pour promouvoir le lien vers le soin des personnes infectées. Sur ce principe, l'étude FORMVAC a mis en évidence l'impact majeur sur les pratiques vaccinales de la mise à disposition des vaccins en CDAG [38].

En l'absence de larges campagnes de dépistage ciblé, de procédures plus efficaces de vaccination des personnes non immunisées à risque mais aussi probablement d'une information renforcée des personnes correctement immunisées, il est à craindre qu'une intensification de l'activité de dépistage, déjà forte en France puisque 3.4 millions de tests VHB y sont pratiqués chaque année, ne soit à l'origine d'une augmentation des examens redondants sans suffisamment permettre l'identification des personnes infectées et la prévention des nouvelles contaminations.

Concernant l'évaluation des tests rapides, le programme Optiscreen B a permis d'attester les très bonnes performances des tests AgHBs, tant en terme de clarté de lecture (taux de discordances inter-lecteurs très faibles, compris entre 0.15 et 0.36%), de spécificité (supérieure à 99%), que de sensibilité. Avec une sensibilité à 90.5%, le test QuickProfile™ s'avère toutefois moins performant que les tests Vikia® et Determine™ (Sensibilité respectivement à 96.5 et 93.6%) pour lesquels les faux négatifs concernaient essentiellement des personnes en situation de portage chronique inactif (à titre AgHBs et CV VHB faibles). Dès lors, ces tests semblent être des outils d'orientation diagnostique adaptés aux situations de dépistage (et non pas néanmoins, du fait de leur sensibilité imparfaite, à une confirmation diagnostique).

A l'inverse, le test QuickProfile™ AcHBs, seul test de détection des anticorps anti-HBs ayant pu être évalué, a une très bonne spécificité ( $Sp= 97.8\%$ ) mais une faible sensibilité ( $Se= 58.3\%$ ) ceci quel que soit le titre des anticorps anti-HBs. Du fait de son défaut de sensibilité, ce test ne peut être considéré comme fiable que s'il est positif. En cas de double négativité de ce test et d'un TROD AgHBs, l'intérêt de l'utilisation conjointe de ces deux types de TROD pouvait s'envisager pour permettre un counseling plus adapté au statut de la personne, a priori non infectée, dès la consultation initiale et ainsi, peut-être, renforcer le recours à la vaccination des personnes non immunisées à risque persistant d'exposition au VHB.

Cette hypothèse, testée lors de la phase II du projet Optiscreen B, n'a pas finalement été validée et l'intérêt des tests rapides AgHBs et AcHBs pour promouvoir, en population générale, l'accès aux soins thérapeutiques ou préventifs des personnes infectées et des personnes non immunisées à risque d'exposition au VHB n'a pas été établi. Du fait de la faible sensibilité du test QuickProfile™ AcHBs et, dès lors, des précautions prises dans le rendu de résultat des TROD VHB dans cette étude, il n'est toutefois pas possible de savoir si ce manque d'impact observé est lié à ces performances insuffisantes ou à l'absence réelle d'utilité des TROD VHB pour améliorer le lien vers le soin des personnes infectées et non-immunisées.

Considérant, cette fois, l'impact de l'utilisation des TROD VHB sur le lien vers le soin des seules personnes infectées, l'étude Optiscreen III a permis de mettre en évidence, dans une population majoritairement de personnes migrantes en situation de précarité sociale, une très bonne acceptabilité et une forte utilité des TROD AgHBs couplés aux TROD VIH et VHC.

Désormais, les perspectives de ce travail sont de finaliser la rédaction d'articles concernant les sujets communiqués mais non encore publiés, d'utiliser les données recueillies pour réaliser une sous-étude évaluant notamment les connaissances des personnes dépistées et surtout de réaliser l'analyse médico-économique des différentes stratégies de dépistage (incluant également les recommandations récemment émises dans le rapport Hépatites [5,39]).

## V. REFERENCES

1. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC (2006) Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence\\_b\\_c/index.htm](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/index.htm).
2. Antona D, Letort MJ, Lévy-Bruhl D (2009) Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le virus de l'hépatite B en France, 2004-2007. Bull Epidemiol Hebd 20-21: 196-199.
3. Péquignot F D-AE, Hillon P, Ganne N, Mathurin P, Zarski JP, Méchain M, Bovet M, Delarocque-Astagneau E, Asselah T, Desenclos JC, Jouglu E, Marcellin P (2008) Estimation nationale de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et B. Bull Epidemiol Hebd 27: 237-240.
4. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, et al. (2008) Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. J Hepatol 48: 200-207.
5. Dhumeaux D (2014) Recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Vaccination: 44-45.
6. WHO (2008) [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html).
7. InVS <http://www.invsantefr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B/Surveillance-nationale-de-l-hepatite-B-chronique-a-partir-des-poles-de-reference-et-reseaux-hepatites-volontaires/Donnees-epidemiologiques-2008-2012>.
8. Coates TJ, Richter L, Caceres C (2008) Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better. Lancet 372: 669-684.
9. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, et al. (2008) Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep 57: 1-20.
10. ELPA (2010) European Liver Patients Association. Report on hepatitis patient self-help in Europe. <http://www.hepbcppa.org/wp-content/uploads/2011/11/Report-on-Patient-Self-Help.pdf>
11. Crutzen R, Goritz AS (2012) Public awareness and practical knowledge regarding Hepatitis A, B, and C: a two-country survey. J Infect Public Health 5: 195-198.
12. Xiong M, Nguyen RH, Strayer L, Chanthanouvong S, Yuan JM (2013) Knowledge and Behaviors Toward Hepatitis B and the Hepatitis B Vaccine in the Laotian Community in Minnesota. J Immigr Minor Health.
13. Tosini S, Rioux C, Pelissier G, Bouvet E (2009) Étude de perception des risques de l'hépatite virale B et de sa prévention vaccinale dans une Consultation de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) parisienne en 2007. Bull Epidemiol Hebd 2009 20-21: 217-220.
14. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, et al. (2011) The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference\*. J Viral Hepat 18 Suppl 1: 1-16.

15. IOM (2010) Institute of Medicine. Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. The National Academies Press.
16. Vignier N JC, Arwidson P (2009) Perceptions de l'hépatite B et de sa prévention. Premiers résultats d'une étude qualitative. Bull Epidemiol Hebd 20-21: 212.
17. HCSP (2009) Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. Bull Epidémiol Hebd 16-17: 145-176.
18. ARS-Ile-de-France (2008) Activité de dépistage des CDAG parisiens en 2008.
19. Conseil National du Sida (2006) Rapport suivi de recommandations sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France.
20. Hutchinson AB, Branson BM, Kim A, Farnham PG (2006) A meta-analysis of the effectiveness of alternative HIV counseling and testing methods to increase knowledge of HIV status. AIDS 20: 1597-1604.
21. Louni F, Le Gac S, Rumi S, Lefebvre Roque A, Yazdanpanah Y, et al. (2014) La généralisation des TROD VIH ne risque-t-elle pas d'augmenter le sous-diagnostic des hépatites virales ? Médecine et Maladies Infectieuses: 24.
22. Ministère de la Santé et des Sports Plan national de lutte contre les hépatites B et C, 2009-2012. [http://www.santegouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_Hepatitespdf](http://www.santegouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitespdf).
23. McNeil BJ, Hanley JA (1984) Statistical approaches to the analysis of receiver operating characteristic (ROC) curves. Med Decis Making 4: 137-150.
24. Alonzo TA, Pepe MS, Moskowitz CS (2002) Sample size calculations for comparative studies of medical tests for detecting presence of disease. Stat Med 21: 835-852.
25. Pepe MS (2003) The statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction. . Oxford University Press.
26. (2009) EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 50: 227-242.
27. HCSP (2011) Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. BEH 10-11: 101-156.
28. Holoman J, Glasa J (2009) EASL clinical practice guidelines. J Hepatol 51: 821-822.
29. Kelly M, Dutasta F, Girard PM, Lacombe K, Bottero J (2014) Présentation clinique des patients infectés par l'hépatite B au moment du dépistage, Paris 2010-2013. 7ème Conférence internationale Francophone VIH/Hépatites, AFRAVIH.
30. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Lemoine M, Carrat F, et al. (2013) Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France. J Hepatol 58: 473-478.
31. El-Ghitany EM, Farghaly AG (2013) Evaluation of commercialized rapid diagnostic testing for some Hepatitis B biomarkers in an area of intermediate endemicity. J Virol Methods 194: 190-193.
32. Lorente N, Preau M, Vernay-Vaisse C, Mora M, Blanche J, et al. (2013) Expanding access to non-medicalized community-based rapid testing to men who have sex with men: an urgent HIV prevention intervention (the ANRS-DRAG study). PLoS One 8: e61225.

33. Champenois K, Le Gall JM, Jacquemin C, Jean S, Martin C, et al. (2012) ANRS-COM'EST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open* 2: e000693.
34. Drobnik A, Judd C, Banach D, Egger J, Konty K, et al. (2011) Public health implications of rapid hepatitis C screening with an oral swab for community-based organizations serving high-risk populations. *Am J Public Health* 101: 2151-2155.
35. Spenatto N, Boulinguez S, Mularczyk M, Molinier L, Bureau C, et al. (2013) Hepatitis B screening: Who to target? A French sexually transmitted infection clinic experience. *J Hepatol* 58: 690-697.
36. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, et al. (2010) Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 82: 546-555.
37. Bottero J, Boyd A, Lemoine M, Carrat F, Gozlan J, et al. (2014) Current state of and needs for hepatitis B screening: results of a large screening study in a low-prevalent, metropolitan region. *PLoS One* 9: e92266.
38. Launay O, Le Strat Y, Tosini W, Kara L, Quelet S, et al. (2014) Impact of free on-site vaccine and/or healthcare workers training on hepatitis B vaccination acceptability in high-risk subjects: A pre-post cluster randomized study. *Clin Microbiol Infect*.
39. Dhumeaux D (2014) Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de Recommandations.