



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE

Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C

Argumentaire

Mars 2011

L'argumentaire scientifique de cette évaluation en santé publique est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service documentation – information des publics

2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

1. Méthode de travail générale des recommandations en santé publique.....	5
1.1 Choix du thème de travail.....	5
1.2 Cadrage du sujet.....	5
1.3 Groupe de travail.....	5
1.4 Groupe de lecture.....	5
1.5 Version finale des recommandations en santé publique.....	5
1.6 Validation par le Collège de la HAS.....	5
1.7 Diffusion.....	6
1.8 Travail interne à la HAS.....	6
1.9 Gestion des conflits d'intérêts.....	6
1.10 Recherche documentaire.....	6
2. Introduction.....	7
3. Contexte.....	8
3.1 Contexte scientifique : histoire naturelle de la maladie et épidémiologie.....	8
3.2 Le dépistage des hépatites B et C en France.....	13
4. Cadre général de l'évaluation.....	22
4.1 Origine de la saisine.....	22
4.2 Avis de la commission d'évaluation économique et de santé publique (15 décembre 2009) validé par le Collège de la HAS (20 janvier 2010).....	23
4.3 Analyse de la demande.....	23
4.4 Objectifs de l'évaluation.....	24
5. Méthodologie.....	25
5.1 Champ de l'évaluation.....	25
5.2 Analyse de la littérature.....	25
5.3 Base documentaire.....	25
5.4 Sources d'informations.....	25
5.5 Stratégie et résultats de la recherche documentaire.....	26
5.6 Comparaison et évaluation économique des différentes stratégies biologiques possibles pour le dépistage de l'hépatite B.....	26
5.7 Identification des questions économiques et de santé publique pertinentes.....	26
5.8 Groupe de travail.....	26
5.9 Experts extérieurs auditionnés.....	27
5.10 Groupe de lecture.....	27
6. Algorithmes de dépistage de l'hépatite B et de l'hépatite C proposés par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C ».....	28
7. Analyse des recommandations internationales sur les stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C.....	30
7.1 Remarques générales.....	30
7.2 Stratégies de dépistage biologique de l'hépatite B.....	30
7.3 Stratégies de dépistage biologique de l'hépatite C.....	33
7.4 Conclusion de l'analyse des recommandations internationales.....	39
8. Comparaison avantages/inconvénients et évaluation coût-efficacité des différentes stratégies biologiques possibles pour le dépistage de l'hépatite B.....	40
8.1 Introduction.....	40
8.2 Méthode.....	40

8.3	Résultats.....	46
8.4	Conclusion de l'évaluation coût-efficacité	58
9.	Analyse d'impact budgétaire du dépistage de l'hépatite B dans le contexte français.....	61
9.1	Introduction.....	61
9.2	Méthode.....	61
9.3	Résultats – conclusion de l'analyse d'impact budgétaire.....	63
10.	Questions de santé publique non traitées au cours de la présente évaluation.....	64
10.1	Introduction.....	64
10.2	Analyse des plans de santé publique 1999, 2002-2005 et 2009-2012 ..	64
10.3	Questions de santé publique non traitées au cours de la présente évaluation.....	66
11.	Annexes.....	67
	Annexe 1 – Stratégie de recherche documentaire	67
	Annexe 2 – Pratique de prescription et de réalisation des tests biologiques pour le dépistage/diagnostic des hépatites B et C en France.....	73
	Annexe 3 – Synthèse des recommandations internationales pour le dépistage de l'hépatite B.....	76
	Annexe 4 – Synthèse des recommandations internationales pour le dépistage de l'hépatite.....	84
	Annexe 5 – Combinaison des marqueurs du VHB (Ac anti-HBc, Ag HBs, Ac anti-HBs) mesurés dans l'échantillon d'ensemble des personnes à risque de l'enquête de prévalence de l'hépatite B réalisée par l'InVS en 2004 (effectif et prévalence redressée)	94
	Annexe 6 – Résultats de l'analyse médico-économique par population cible ..	95
	Annexe 7 – Estimation de la taille des populations à risque cibles du dépistage de l'hépatite B.....	103
	Annexe 7 - Références	105
12.	Participants.....	110
13.	Remerciements.....	112
	Fiche descriptive.....	113

1. Méthode de travail générale des recommandations en santé publique

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

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

1.1 Choix du thème de travail

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

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

1.2 Cadrage du sujet

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

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

1.3 Groupe de travail

Un groupe de travail pluridisciplinaire est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique différente et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un ou deux chefs de projet coordonnent le travail du groupe. Ils rédigent les recommandations issues des discussions du groupe de travail.

1.4 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par voie électronique *via* un questionnaire en ligne et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire scientifique et les recommandations. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS (CEESP).

1.5 Version finale des recommandations en santé publique

Les avis du groupe de travail et du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par la Commission évaluation économique et santé publique. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son propre avis au Collège de la HAS qui peut être différent de celui des groupes de travail et de lecture.

1.6 Validation par le Collège de la HAS

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

1.7 Diffusion

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

1.8 Travail interne à la HAS

Un ou deux chefs de projet de la HAS assurent la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS. Ils sélectionnent, analysent et synthétisent la littérature médicale, économique et scientifique pertinente et coordonnent les réunions du groupe de travail. Ils rédigent l'argumentaire scientifique des recommandations.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques.

1.9 Gestion des conflits d'intérêts

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

1.10 Recherche documentaire

La recherche porte sur les types d'étude et les sujets ainsi que sur la période définis avec les chefs de projet. Seules les publications en langue anglaise et française sont habituellement recherchées.

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

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

2. Introduction

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi la Haute Autorité de Santé (HAS) afin que celle-ci valide les algorithmes biologiques de dépistage des hépatites virales B et C, proposés par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » réuni par le comité stratégique du Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012.

La question posée par la DGS étant extrêmement technique et la validation des stratégies biologiques étant attendue dans les plus brefs délais, la HAS a décidé de valider des stratégies de dépistage biologique des hépatites B et C de manière isolée dans un premier temps. Dans un second temps, une évaluation complète pourra être conduite pour évaluer la stratégie de dépistage dans son ensemble.

Dans le premier volet de l'évaluation, en l'absence de remise en question de l'organisation du dépistage en France et de la performance des tests de dépistage, la question posée, même circonscrite, a été décomposée en plusieurs questions :

- quels objectifs pour le dépistage des hépatites B et C ;
- validation des stratégies de dépistage biologique et plus particulièrement pour le dépistage de l'infection à VHB, la réalisation séquentielle en deux temps sur un même prélèvement ;
- justification du contrôle sur un second prélèvement en cas de dépistage positif de l'Ag HBs ou des Ac anti-VHC (confirmer les résultats du premier test ou éviter les erreurs d'étiquetage) ;
- choix du test de contrôle d'une détection Ag HBs positive ou douteuse ;
- choix du test de contrôle d'une sérologie du VHC positive ou douteuse.

Le dépistage des hépatites virales B et C s'adresse aux individus à risque asymptomatiques.

Les objectifs de cette évaluation étaient les suivants :

- recommander une stratégie de tests biologiques pour le dépistage de l'hépatite B et pour celui de l'hépatite C à partir des algorithmes proposés par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » permettant de déterminer le statut immunitaire par rapport à l'infection par le VHB ou le VHC et de proposer la bonne prise en charge médicale suite à l'annonce du résultat du test ;
- identifier les questions économiques et de santé publique pertinentes en prévision de l'évaluation de la stratégie de dépistage dans son ensemble qui pourrait être traitée dans un second temps.
-

Au cours de la première réunion du groupe de travail, l'algorithme biologique du dépistage de l'hépatite C proposé par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » a été validé alors que celui pour le dépistage de l'hépatite B a été remis en cause. La HAS a donc décidé de réaliser une comparaison des avantages et des inconvénients ainsi qu'une évaluation économique et une analyse d'impact budgétaire des différentes stratégies biologiques possibles pour le dépistage du VHB.

3. Contexte

3.1 Contexte scientifique : histoire naturelle de la maladie et épidémiologie

► Nature et modes de contamination par les virus des hépatites B et C

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à acide désoxyribonucléique ou ADN enveloppé (1). La transmission du VHB est principalement sexuelle, parentérale (par contact direct ou indirect avec du sang infecté) et materno-fœtale liée à la présence du virus dans la plupart des liquides biologiques des personnes infectées (sang, sperme, sécrétions vaginales et à plus faible concentration dans la salive) (2).

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un Flavivirus dont le génome est constitué d'un acide ribonucléique ou ARN monobrin positif et qui se caractérise par une cinétique de réplication rapide et une forte variabilité génétique. Il existe 6 génotypes principaux et une centaine de sous-types du VHC. Un même patient peut héberger plusieurs variants apparus au cours de la réplication virale initiale ou secondairement acquis (3). Le VHC est essentiellement transmis par le sang (4). L'hépatite C post-transfusionnelle est devenue extrêmement rare et la plupart des nouveaux sujets sont aujourd'hui infectés par usage de drogues par voie intraveineuse (partage de seringues) (5) (cf. paragraphe *Populations cibles*).

► Les hépatites virales B et C : histoire naturelle de la maladie

Les hépatites virales B et C sont **le plus souvent asymptomatiques** au stade aigu comme au stade chronique jusqu'à un stade avancé de la maladie hépatique (1,2,4,5).

L'hépatite aiguë sévère est rare (rares cas d'hépatite B aiguë fulminante nécessitant une transplantation hépatique en urgence et existence controversée de l'hépatite C aiguë fulminante).

L'évolution au stade chronique est très différente en proportion entre l'hépatite B et l'hépatite C :

- environ 5 % à 10 % des cas pour l'infection par le VHB chez l'adulte (guérison spontanée dans plus de 90 % des cas), l'hépatite B chronique peut atteindre 90 % des cas chez le nouveau-né, né de mère porteuse de l'antigène HBs, en l'absence de sérovaccination dans les 24 heures suivant sa naissance. Chez les sujets immunodéprimés, elle concerne 30 % à 100 % des patients ;
- 50 % à 90 % des cas pour l'infection par le VHC selon les études.

L'infection chronique par le VHB est définie par la persistance de l'antigène HBs 6 mois après l'hépatite aiguë (figures 1 et 2). Deux types de situation doivent alors être distingués : le simple portage chronique inactif de l'antigène HBs (généralement sans gravité) qui concerne environ un tiers des cas et l'hépatite chronique (environ 70 % des cas), susceptible d'induire des maladies sévères du foie : cirrhose chez 20 % des personnes atteintes d'hépatite B chronique, hépatocarcinome avec une probabilité de 3-5 %/an parmi les patients atteints de cirrhose. Son évolution est aggravée en cas de co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le VHC, la surinfection virale par le virus de l'hépatite Delta (VHD) ou la présence de virus mutant pré-C, de consommation excessive d'alcool et probablement d'excès pondéral.

L'infection chronique par le VHC se définit par la persistance de l'ARN viral pendant plus de six mois même si une négativation transitoire après l'hépatite aiguë est possible dans certains cas. Là encore, les symptômes sont inconstants (fatigue). Le portage chronique inactif est plus rare que pour l'hépatite B (environ 5 % des cas), l'évolution se faisant la plupart du temps vers l'hépatite C chronique (> 90 % des cas). Environ 20 % des personnes atteintes d'hépatite C chronique développeront une cirrhose après 10 à 20 ans d'évolution avec une probabilité de 3-5 %/an d'hépatocarcinome chez ces patients. Les facteurs de risque de cette évolution vers la cirrhose sont l'âge avancé au moment de la contamination, la consommation excessive d'alcool, la co-infection par le VIH ou le VHB.

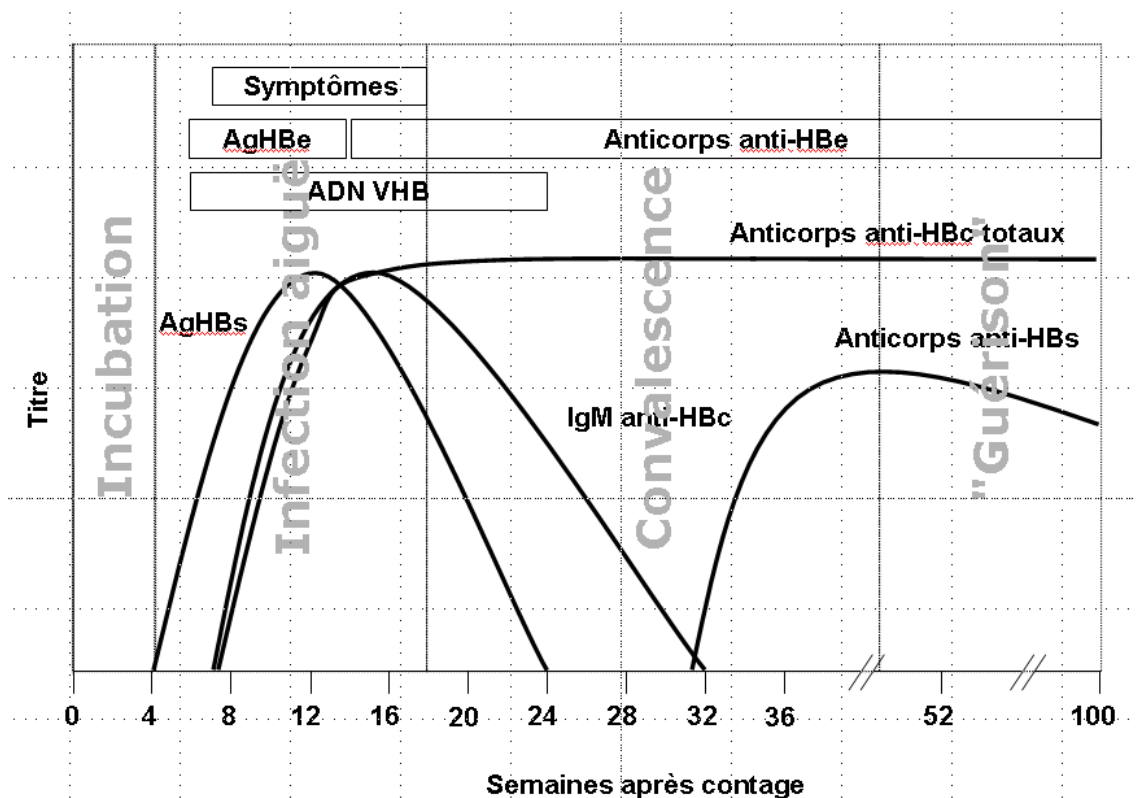


Figure 1. Cinétique des marqueurs biologiques de l'infection par le VHB en cas de guérison spontanée
Source : Dr Stéphane Chevaliez, membre du groupe de travail (données non publiées)

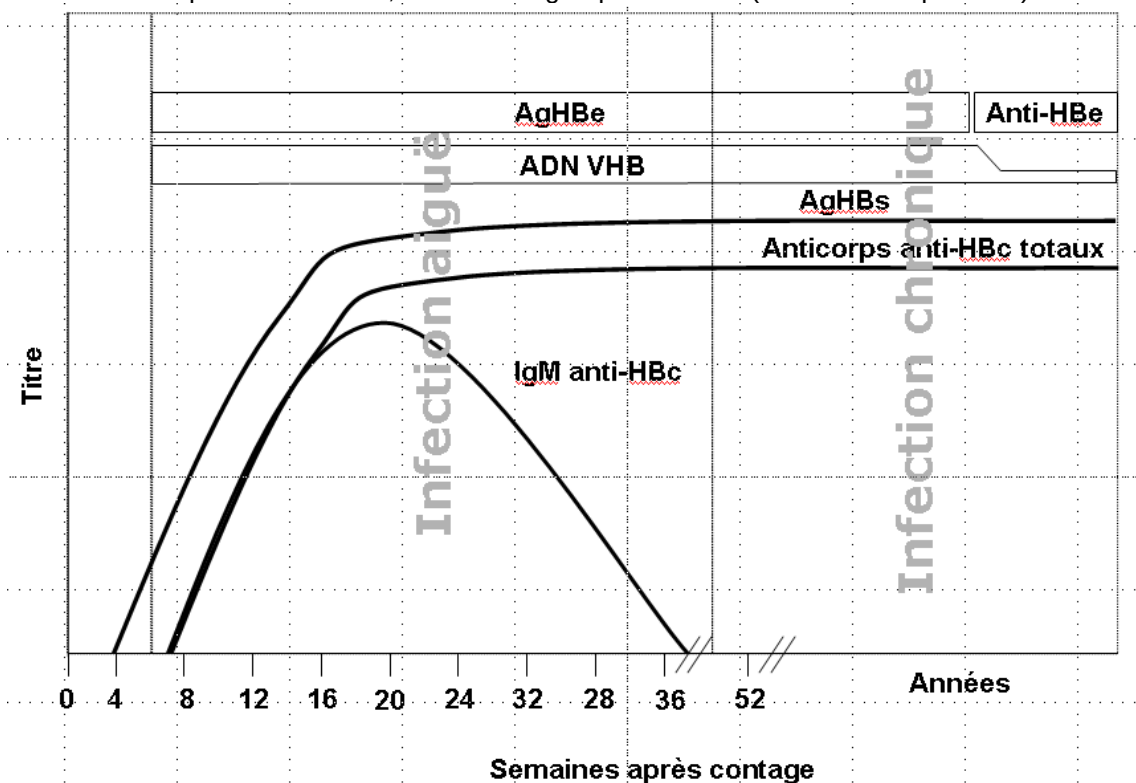


Figure 2. Cinétique des marqueurs biologiques de l'infection par le VHB en cas d'infection chronique
Source : Dr Stéphane Chevaliez, membre du groupe de travail (données non publiées)

► Épidémiologie des infections par les virus des hépatites B et C en France

Les données épidémiologiques sont issues principalement de l'enquête de prévalence des hépatites B et C réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2004 et du numéro thématique du bulletin épidémiologique hebdomadaire consacré à la surveillance et à la prévention des hépatites B et C publié en mai 2009 par l'Institut de veille sanitaire (6,7).

Prévalence

En 2004, la prévalence de l'antigène HBs (Ag HBs) et des anticorps anti-VHC (Ac anti-VHC) a été estimée en France métropolitaine à partir d'un échantillon aléatoire de 14 416 assurés sociaux du régime général âgés de 18 à 80 ans (cf. tableau 1) (6).

Dans l'étude de l'InVS, les marqueurs de l'infection chronique étaient l'Ag HBs pour le virus de l'hépatite B (VHB) et l'ARN VHC pour le virus de l'hépatite C (VHC), alors que les anticorps anti-HBc et anti-VHC reflétaient une infection aiguë passée (contact avec le virus, en l'absence respective d'Ag HBs et d'ARN VHC).

Hépatite B

La prévalence du portage de l'Ag HBs en population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans était estimée à 0,65 %, **soit 280 821 personnes touchées dont seules 44,8 % connaissaient leur statut**. Cette prévalence était plus élevée chez l'homme (1,1 %) que chez la femme (0,21 %), chez les bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUc) (critère de précarité sociale) (1,8 %) que chez les non-bénéficiaires (0,57 %), chez les personnes nées dans un pays d'Afrique subsaharienne (5,25 %) que chez celles nées en France métropolitaine (0,55 %).

La prévalence des anticorps anti-HBc (Ac anti-HBc) était de 7,30 %. Les facteurs indépendamment associés à la présence d'Ac anti-HBc étaient l'âge ≥ 40 ans ; le sexe masculin ; la naissance dans un pays d'endémicité VHB moyenne ou élevée ; la précarité sociale (CMUc) ; l'usage de drogues par voie veineuse ; l'homosexualité ; un niveau d'études inférieur au baccalauréat ; un séjour ≥ 3 mois dans une institution psychiatrique sanitaire ou sociale ; et la résidence en Île-de-France ou le quart nord-est ou sud-est de la France.

Hépatite C

En France métropolitaine, on estime que la prévalence des Ac anti-VHC était de 0,84 % chez les personnes âgées de 18 à 80 ans, **soit 367 055 personnes ayant été en contact avec le VHC dont 57,4 % connaissent leur statut** (chez les 20-59 ans : 56 % contre 24 % en 1994). Cette prévalence était plus élevée chez les personnes bénéficiant de la CMUc (2,49 % vs 0,74 % chez les non-bénéficiaires). Elle variait selon les interrégions de résidence (de 0,35 % dans le Nord-Ouest à 1,09 % en Île-de-France) et le continent de naissance (exemples : 10,17 % si Moyen-Orient, 3,12 % si Afrique subsaharienne). L'ARN viral était détecté chez 65 % des sujets anti-VHC positifs (IC 95 % [50 ; 78]) **correspondant à 232 196 sujets infectés par le VHC**, âgés de 18 à 80 ans (soit 0,53 %).

Les facteurs associés à la présence d'Ac anti-VHC de façon indépendante sont l'âge ≥ 30 ans, la naissance dans un pays d'endémicité VHC moyenne ou élevée, l'usage de drogues par voie veineuse ou pernasale et un antécédent de transfusion avant 1992.

Usagers de drogues

Depuis la quasi-disparition du risque viral lié à la transfusion au début des années 1990, la toxicomanie par voie intraveineuse est devenue le principal facteur de contamination par le virus de l'hépatite C.

Une étude de séroprévalence réalisée chez 1 462 usagers de drogues en 2004 indiquait une prévalence des Ac anti-VHC de 59,8 % (28 % avant 30 ans et 71 % à 30 ans et plus), celle des anticorps anti-VIH étant de 10,8 %. Les données déclaratives des usagers de drogue indiquaient qu'ils méconnaissaient plus souvent leur statut pour le VHC que pour le VIH : 27 % se déclaraient séronégatifs à tort pour le VHC contre 2 % pour le VIH.

Co-infection VIH et virus des hépatites B et C

Dans la population des adultes suivis pour une infection VIH en France en 2004 (enquête un jour donné), la prévalence de l'Ag HBs était estimée à 7,0 %, celle des Ac anti-VHC à 24,3 %. Cette proportion était respectivement de 7,5 % et 92,8 % chez les usagers de drogue.

Incidence

L'incidence est difficile à estimer car l'infection est souvent asymptomatique. Pour l'hépatite B, on se base sur l'infection aiguë symptomatique qui est à déclaration obligatoire (DO) depuis mars 2003 (8). Pour le VHC, on ne dispose d'estimations qu'au sein de cohortes d'usagers de drogue.

Hépatite B

Entre 2004 et 2007, 633 cas d'hépatite B aiguë symptomatique ont été notifiés dont plus de la moitié avaient potentiellement une indication vaccinale et auraient donc pu être évités. Les expositions au VHB déclarées sont principalement sexuelles (36 %) ou liées aux voyages en pays d'endémie (22 %) ; l'exposition familiale, la vie en institution et l'usage de drogues sont plus rarement évoqués. Après prise en compte de l'exhaustivité des déclarations, le total des infections symptomatiques et asymptomatiques dues au VHB a été estimé à environ 2 500 infections par an, en moyenne. Selon l'Agence de biomédecine, sur 479 hépatites fulminantes inscrites sur la liste de super-urgence pour greffe hépatique en France entre 1998 et 2005, 68 (14,2 %) étaient dues au VHB (9).

Hépatite C

Dans une cohorte d'usagers de drogue du nord-est de la France entre 1999 et 2001, l'incidence de l'infection par le VHC était de 9 pour cent personnes-année. En combinant cette incidence avec le nombre d'usagers de drogues injecteurs (80 000 à 100 000) et la proportion de ceux indemnes de VHC (30 % à 40 %), on estime que 2 700 à 4 400 nouvelles infections par le VHC surviennent par an du fait de l'usage de drogues.

Mortalité

La mortalité associée (personne décédant avec une infection par le VHB ou le VHC) et imputable aux virus a été estimée par une étude des certificats de décès de 2001. L'analyse aboutit pour le VHB à 1 507 décès associés, dont 1 327 imputables, et pour le VHC à 3 618 décès associés dont 2 646 imputables. Pour les deux virus, la majorité des décès imputables (94,6 %) était liée à une cirrhose associée dans 33,1 % des cas à un carcinome hépato-cellulaire (CHC).

Évolution de l'hépatite C

L'évolution de l'hépatite C a été modélisée selon différents scénarios de dépistage et de prise en charge. En 2006, on estimait que parmi les patients virémiques (ARN VHC positifs), 28 % auraient une maladie sévère du foie (cirrhose, carcinome hépato-cellulaire, insuffisance hépatique majeure). Dans les conditions actuelles de dépistage et de traitement, le modèle prédisait que la mortalité imputable au VHC allait augmenter jusqu'en 2010 avec 1 100 décès par CHC et 2 000 par insuffisance hépatique, puis diminuer ensuite.

Couverture vaccinale contre le VHB

Selon l'InVS au moment de l'étude, la vaccination contre le VHB était « en panne » en France : la couverture vaccinale était, en 2004, de 29 % chez les nourrissons de 24 mois et de 42,4 % chez les adolescents de 15 ans avec, chez ces derniers, un effondrement de l'ordre de 30 % depuis l'arrêt des campagnes de vaccination en 1998 (cf. Vaccination contre le virus de l'hépatite B).

Tableau 1. Histoire naturelle de la maladie et épidémiologie des hépatites B et C dans la population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans d'après l'InVS, 2009 et Pol, 2005 (1,7)

	Virus de l'hépatite B (VHB)	Virus de l'hépatite C (VHC)
Prévalence du contact avec le virus (Ac anti-HBc, Ac anti-VHC) en population générale adulte	7,3 % (IC 95 % [6,48 ; 8,22])	0,84 % (IC 95 % [0,65 ; 1,10])
Prévalence de l'infection active (Ag HBs, ARN VHC) en population générale adulte	0,65 % (IC 95 % [0,45 ; 0,93]) (n = 280 821 IC 95 % [179 730 ; 381 913])	0,53 % (IC 95 % [0,40 ; 0,70]) (n = 232 196 IC 95 % [167 869 ; 296 523])
Passage à la chronicité	5-10 %	50 % à 90 %
Maladies sévères du foie (cirrhose, CHC*, insuffisance hépatique sévère)	20 % de cirrhose 3 % à 5 %/an de CHC (parmi les patients atteints de cirrhose)	28 % 20 % de cirrhose à 20 ans 3 % à 10 %/an de CHC (parmi les patients atteints de cirrhose)
Nombre de décès annuels imputables	1 327	2 646
Connaissance du statut en cas d'Ag HBs+ / Ac anti-VHC+	44,8 % (IC 95 % [22,8 ; 69,1])	57,4 % (IC 95 % [43,3 ; 70,5])

▪ * CHC : carcinome hépato-cellulaire

► Connaissances, perceptions, attitudes et pratiques de la population et des médecins relatives à l'hépatite B et à sa prévention

Une première enquête qualitative a été réalisée dans une consultation de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) de Paris entre avril et mai 2007 auprès de tous les consultants se présentant pendant la période (7). Le taux de réponse au questionnaire était de 90 % et le nombre de questionnaires exploitables de 511 (81 %). Soixante-dix pour cent des consultants déclaraient au moins un facteur de risque pour l'infection par le VHB : 51 % avaient des relations sexuelles avec plusieurs partenaires, 22 % étaient originaires de zone d'endémie forte ou moyenne, 9 % avaient des pratiques homo/bisexuelles, 8 % étaient usagers de drogues par voie intraveineuse ou par inhalation, 5 % avaient un porteur de l'Ag HBs dans l'entourage et 1 % avait un partenaire sexuel porteur du VHB.

Seulement 15 % se percevaient à risque malgré une bonne connaissance des mécanismes de transmission du virus par voie sexuelle ou sanguine (74 % et 63 % de bonnes réponses respectivement).

Enfin, 70 % des consultants ont eu un dépistage du VHB (dépistage réalisé suivant les pratiques habituelles de la CDAG) dont 75 % des sujets appartenant à la population à risque élevé et n'ayant pas déclaré d'antécédent d'immunisation anti-VHB. Parmi eux, 55 % étaient immunisés, 43 % ne l'étaient pas et 2 % (n = 7) étaient porteurs de l'Ag HBs.

Une autre étude qualitative (entretien, réunion de groupe) a été réalisée par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) en 2007-2008 auprès de personnes recrutées en population générale (par téléphone) mais concernées par la vaccination et/ou le dépistage de l'hépatite B (adolescents, jeunes adultes, parents de nourrissons/enfants de 3 à 10 ans/adolescents et personnes d'origine sub-saharienne) et auprès de médecins généralistes, gynécologues et pédiatres (7). La majorité des personnes interrogées semblaient favorables à la vaccination bien qu'elles ne se souviennent pas de leur propre statut vaccinal. Très peu de participants, y compris les mères, ont déclaré avoir déjà bénéficié d'un dépistage de l'hépatite B.

Pour les médecins, si leur patient demandait la vaccination, les médecins interrogés la réalisaient volontiers. En revanche, la majorité d'entre eux ne la proposaient pas spontanément. Par ailleurs, les facteurs de risque de l'infection par le VHB semblaient rarement recherchés spontanément.

3.2 Le dépistage des hépatites B et C en France

► Modalités actuelles du dépistage des hépatites B et C en France

Précédents travaux de la HAS et conférence de consensus

Une conférence de consensus réalisée par l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) en 1997 selon les méthodes de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (Andem) traitait du dépistage et du traitement de l'hépatite C (10).

Deux recommandations professionnelles de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), publiées en janvier et février 2001, ont traité respectivement du dépistage de l'hépatite C (en termes de populations à dépister et de modalités du dépistage) (11) et du diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales, abordant à la marge la situation du dépistage de l'hépatite B (12). Enfin, une recommandation ancienne de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (Andem) datant de 1995 sur le diagnostic biologique des hépatites virales a également décrit de manière marginale le dépistage de l'hépatite B dans les populations à risque (13).

Hépatite B

La recommandation de l'Anaes traitant du diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales abordait à la marge la situation du dépistage de l'hépatite B (12). Elle reprenait les recommandations de l'Andem. Dans ces deux recommandations, le dépistage de l'hépatite B était envisagé dans les situations suivantes, évoquant, sans le dire explicitement, un dépistage ciblé des personnes à risque :

- chez les partenaires sexuels et chez les personnes vivant sous le même toit de sujets atteints d'infection aiguë ou chronique par le VHB chez qui il est recommandé de rechercher l'Ag HBs et les Ac anti-HBc (accord professionnel) ;
- avant vaccination contre l'hépatite B, la recherche de l'Ag HBs et d'Ac anti-HBc est recommandée chez les immigrés de première ou de seconde génération originaires de zones de forte endémie, pour éviter une vaccination inutile et surtout pour ne pas méconnaître une infection par le VHB (accord professionnel) ;
- la sérologie prévacinale (Ag HBs et Ac anti-HBc) était également recommandée chez les personnes dialysées, les patients immunodéprimés et le personnel soignant (accord professionnel).

La recommandation de l'Anaes rappelait par ailleurs le dépistage obligatoire de l'Ag HBs dans le bilan de toute femme enceinte au 6^e mois de grossesse.

Hépatite C

La recommandation de l'Anaes sur le dépistage de l'hépatite C maintenait le principe d'un dépistage ciblé des personnes à risque d'infection préconisé dans la conférence de consensus de l'AFEF de 1997. Le principe d'un dépistage de masse ou encore dépistage systématique du VHC dans la population générale n'était pas recommandé dans les deux textes (10,11). Les populations cibles ont été identifiées en fonction de la prévalence du virus (< 2 % ou > 2 %). Le dépistage systématique des professionnels de santé n'était pas recommandé ni celui des personnes ayant eu des actes invasifs (endoscopie, intervention chirurgicale sans transfusion, etc.) avant 1996 (mesures de désinfection universelles). Le test de dépistage n'était pas détaillé dans la recommandation de l'Anaes (« sérodiagnostic ne nécessitant qu'une prise de sang ») pour autant les qualités du test étaient reconnues (sensibilité et spécificité) ainsi que son innocuité et son acceptabilité.

Dans la conférence de consensus de l'AFEF de 1997, le test de dépistage recommandé était la recherche des anticorps anti-VHC sériques par un seul test ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) de troisième génération. En cas de résultat positif, un deuxième prélèvement était recommandé pour éliminer une « erreur accidentelle ». La confirmation du test ELISA par un test sérologique analytique (type RIBA, test par recombinaison immunoblot) n'était plus utile.

La recherche de l'ARN du VHC dans le sérum par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) était indiquée en cas de test ELISA douteux.

Le principe du dépistage ciblé sur facteurs de risque n'a pas été modifié dans les documents ultérieurs en particulier les documents de synthèse élaborés sous la coordination de l'Inpes pour l'hépatite B en 2005 (2) et pour l'hépatite C en 2007 (mise à jour de 2001) (4).

Il n'a pas non plus été remis en question par le comité stratégique du Plan national de lutte contre les hépatites ni par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » (cf. partie *Cadre général de l'évaluation*, paragraphe *Origine de la saisine*).

► Populations cibles

Les individus à risque d'infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ont été identifiés clairement dans la recommandation de l'Anaes (dépistage de l'hépatite C) (11) et dans les documents de synthèse élaborés sous la coordination de l'Inpes (2,4).

Hépatite B

Selon la recommandation de l'Inpes, reprise par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » (cf. *Cadre général de l'évaluation* paragraphe *Origine de la saisine*), il est recommandé de proposer un dépistage des marqueurs du VHB avant de vacciner les personnes les plus exposées au risque d'hépatite B. Le dépistage concerne essentiellement les personnes ayant des comportements sexuels à risque, les partenaires de sujets porteurs chroniques, les sujets provenant de zones de forte endémie et les usagers de drogues par voie intraveineuse ou nasale (2).

D'après l'Inpes, les personnes adultes à qui proposer une vaccination du fait d'un risque élevé d'exposition et donc à dépister au préalable sont les suivantes (2) :

- personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ;
- partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ;
- voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie (risque à évaluer au cas par cas) ;
- personnes amenées à résider en pays de moyenne ou de forte endémie ;
- entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ;
- adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ;
- toxicomanes utilisant des drogues par voie intraveineuse ou intra-nasale ;
- patients ayant reçu ou susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe, etc.) ;
- personnes adeptes du tatouage avec effraction cutanée ou du piercing (à l'exception du perçage d'oreille).

Hépatite C

Selon la recommandation de l'Anaes (dépistage de l'hépatite C) reprise par l'Inpes, les personnes suivantes doivent être dépistées (4,11) :

- personnes qui ont eu avant 1992 :
 - une intervention chirurgicale lourde (cardiaque, vasculaire, cérébrale, digestive, pulmonaire, gynéco-obstétricale, rachidienne, prothèse de hanche ou genou, etc.) ;
 - un séjour en réanimation ;
 - un accouchement difficile ;
 - une hémorragie digestive ;
 - des soins à la naissance en néonatalogie ou en pédiatrie (grand prématuré, exsanguino-transfusion) ;
 - une greffe de tissus, cellules ou organes ;
 - une transfusion ;
- patients hémodialysés ;
- personnes ayant utilisé une drogue par voie intraveineuse ou pernasale (partage du matériel de préparation et d'injection, partage de paille) ;
- enfants nés de mère séropositive pour le VHC ;
- partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite chronique C ;
- membres de l'entourage familial des personnes atteintes d'hépatite chronique C (partage d'objets pouvant être souillés par du sang) ;
- personnes incarcérées ou l'ayant été (partage d'objets coupants, pratiques addictives) ;
- personnes ayant eu un tatouage ou un piercing, de la mésothérapie ou de l'acupuncture réalisés en l'absence de matériel à usage unique ou personnel ;
- personnes originaires ou ayant reçu des soins dans les pays à forte prévalence du VHC ;

- patients ayant un taux d'ALAT (alanine-aminotransférase) supérieur à la normale sans cause connue ;
- patients séropositifs pour le VIH ou porteurs du VHB.

► Objectifs du dépistage des hépatites B et C

Le dépistage s'adresse aux individus à risque asymptomatiques. Ces individus n'ont pas tous le même statut immunitaire par rapport à l'infection par le VHB ou le VHC :

- certains n'ont jamais eu de contact avec les virus ;
- d'autres ont eu un contact et sont guéris ;
- d'autres encore sont porteurs aigus ou chroniques.

Par le dépistage, il s'agit de diagnostiquer précocement l'hépatite virale chronique B ou C pour prévenir la survenue de cirrhose hépatique ou de carcinome hépato-cellulaire, c'est-à-dire pour réduire la **morbi-mortalité** des hépatites virales chroniques. On retrouve cet objectif dans la saisine de la DGS, le rapport du comité stratégique du programme national de lutte contre les hépatites et le rapport du groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » (« Le dépistage n'est pas une fin en soi. L'acte de dépistage doit prévoir l'annonce du résultat suivie de la prise en charge optimale du sujet et de son entourage. Il vise à un diagnostic le plus précoce possible de l'infection chronique, permettant une éventuelle décision thérapeutique, avant la survenue de lésions sévères comme la cirrhose ou le carcinome hépato-cellulaire »).

Identifier précocement les personnes porteuses d'une infection active permet également de leur proposer des conseils de prévention pour limiter les risques de transmission des virus et une vaccination contre l'hépatite B aux sujets contacts (famille, partenaires sexuels).

Par le dépistage, il s'agit également de **proposer la vaccination aux sujets à risque n'ayant jamais eu de contact avec le VHB jusqu'à présent**, et de leur proposer des conseils de prévention (valables aussi pour les sujets à risque n'ayant jamais rencontré le VHC) c'est-à-dire **réduire l'incidence des infections par les VHB et VHC**. Cet objectif n'était pas formulé explicitement dans les différents rapports cependant l'algorithme de dépistage du VHB proposé par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » le suggère (cf. partie *Algorithmes de dépistage de l'hépatite B et de l'hépatite C proposés par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C »*).

► Tests de dépistage

Les tests de dépistage des hépatites virales sont les tests diagnostiques utilisés en situation de dépistage (sérologies diverses et recherche du génome viral).

Pour le dépistage de l'hépatite B, les tests utiles sont la recherche de l'Ag HBs et la détection des Ac anti-HBc et anti-HBs.

Les autres tests de détection du virus de l'hépatite B (Ag HBe, Ac anti-HBe ainsi que la détection – quantification du génome viral) font partie du bilan diagnostique du niveau d'activité de l'hépatite B (pour guider la décision thérapeutique, en association avec d'autres paramètres biochimiques et histologiques).

Pour le VHB, il n'existe pas de kit pour une analyse combinée des différents marqueurs du virus (Ag HBs, Ac anti-HBc et anti-HBs).

Les tests de détection de l'Ag HBs utilisent des anticorps reconnaissant plusieurs épitopes viraux, entre 2 et 4 par réactif, souvent différents d'un kit commercial à l'autre. Ces kits incluent le plus souvent un test de neutralisation pour assurer une meilleure spécificité (anticorps dirigés contre les épitopes de l'Ag HBs qui viennent se fixer en concurrence de l'Ac servant à la détection et annulent le signal).

D'après les informations obtenues auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), les tests de détection de l'Ag HBs et des Ac anti-HBc actuellement disponibles peuvent ne pas atteindre une sensibilité de 100 %. Cependant, d'après la notice de ces réactifs, lorsqu'elle n'est pas de 100 %, la sensibilité est supérieure à 98 %.

Enfin, face à l'augmentation de la fréquence, depuis une dizaine d'années, de virus dont l'Ag HBs a subi une ou plusieurs mutations, les fabricants sont incités à inclure dans leurs réactifs des anticorps reconnaissant les principaux mutants connus et à mentionner les données relatives aux performances de leur réactif vis-à-vis de ces souches mutées dans leur notice d'utilisation.

Pour l'hépatite C, le dépistage repose sur le test de détection des Ac anti-VHC. La recherche du génome viral est utile pour distinguer l'hépatite guérie de l'hépatite chronique.

Le test de détermination du génotype viral fait partie du bilan diagnostique (pour guider la décision thérapeutique).

La nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) prévoit le contrôle d'une sérologie du VHC positive ou douteuse sur un second prélèvement par une sérologie (technique *Enzyme immunoassay* EIA ou non) utilisant un réactif différent de celui utilisé pour le dépistage. L'objectif principal étant d'éliminer les erreurs d'étiquetage plus que de confirmer le résultat du premier test.

Pour le VHC, les tests de détection de l'Ac anti-VHC sont des tests immuno-enzymatiques de type ELISA de troisième génération (14). En France, il existe plusieurs kits commerciaux qui détectent des anticorps dirigés contre plusieurs épitopes viraux, souvent identiques d'un kit à l'autre.

Les tests de première et seconde génération ne sont plus commercialisés.

Des tests de détection de l'Ag du VHC ainsi que des tests combinés Ag – Ac anti-VHC existent actuellement mais leurs performances sont toujours en cours d'évaluation.

Les performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) des dispositifs de diagnostic des hépatites B et C sont précisées dans les spécifications techniques communes pour la mise sur le marché européen des dispositifs de diagnostic des hépatites B et C d'après la décision de la Commission européenne du 3 février 2009 (2009/886/CE) (15).

Tableau 2. Spécifications techniques communes pour la mise sur le marché européen des dispositifs de diagnostic des hépatites B et C d'après la décision de la Commission européenne du 3 février 2009 (2009/886/CE) (15)

	Ag HBs	Ac anti-HBs	Ac anti-HBc	Ac anti-VHC
Sensibilité diagnostique	Au minimum équivalente à celle du réactif marqué CE pris en comparaison	> 98 %	Au minimum équivalente à celle du réactif marqué CE pris en comparaison > 98 % (Ac anti-HBc IgM)	100 %
Sensibilité analytique	0,13 UI/ml*	< 10 mUI/ml	-	-
Spécificité diagnostique (hors tests rapides)	99,5 %	> 98 %	99,5 %	99,5 %
Spécificité diagnostique (tests rapides)	> 99 %	> 98 %	> 96 %	> 99 %

* UI/ml : unité internationale par millilitre

Des tests rapides existent pour le VHB et pour le VHC mais ils ne sont pas commercialisés en France, soit du fait de l'absence du marquage CE, soit du fait de performances qui ne répondent pas encore aux exigences des spécifications techniques communes ci-dessus.

► Interventions en fonction du statut immunitaire : prise en charge

En fonction du statut par rapport à l'infection par le VHB ou le VHC, les interventions possibles sont les suivantes :

- vaccination contre l'hépatite B des sujets à risque n'ayant jamais rencontré le VHB jusqu'alors ;
- conseils de prévention pour les sujets à risque n'ayant jamais rencontré les VHB et VHC jusqu'à présent ;

- surveillance/traitement des hépatites chroniques B et C :
 - concernant le VHB, la surveillance et éventuellement le traitement par immunomodulateur (interféron alpha pégylé) ou analogues nucléos(t)idiques (entecavir ou tenofovir) permettent aujourd'hui de contrôler l'infection (sans toutefois la guérir) dans près de 80 % des cas,
 - concernant le VHC, le traitement de 24 ou 48 semaines (interféron alpha pégylé + ribavirine) permet d'obtenir une réponse virologique prolongée chez la moitié des malades environ (tous génotypes confondus) (ce qui signifie une guérison dans la plupart des cas) (4),
 - certains facteurs tels que la consommation excessive d'alcool, l'excès de poids, doivent être pris en charge conjointement car ils favorisent l'évolution de l'infection chronique vers la cirrhose et peuvent influencer la réponse au traitement antiviral ;
- conseils de prévention (y compris dépistage) en direction de l'entourage familial des sujets porteurs chroniques de l'Ag HBs avec proposition de vaccination.

► Vaccination contre le virus de l'hépatite B

La vaccination contre l'hépatite B existe depuis 1981. Au départ réservée à divers groupes à risque d'infection par le VHB, c'est en 1992 que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande son extension à tous les nourrissons de tous les pays (avec possibilité pour les pays à faible endémie de vacciner les adolescents en addition ou en alternative de la vaccination des nourrissons). Suivant ces recommandations, en France, le Comité technique des vaccinations a proposé la vaccination des nourrissons et des adolescents en 1995 en considérant en outre que les adolescents entre 11 et 13 ans devaient être protégés pendant 10 ans, temps nécessaire pour que les premières cohortes de nourrissons vaccinés atteignent l'âge de 11 ans. À cet effet, une campagne de vaccination des élèves de 6^e a été mise en œuvre en 1994 avec des taux de couverture des élèves de 6^e dépassant les 75 % dans les premières années de campagne. Le succès de la promotion de cette vaccination a conduit à une très large diffusion au-delà de la cible prévue et plus de 20 millions de Français ont été vaccinés, adolescents, adultes et même personnes âgées en dehors de situations à risque prévues. À la suite de notifications de cas d'épisodes démyélinisants aigus chez des sujets récemment vaccinés, l'Agence du médicament a mis en place une enquête nationale de pharmacovigilance dès 1994, ainsi que trois études cas-témoins. Les résultats de ces trois études ne permettaient pas de confirmer l'association entre une première atteinte démyélinisante centrale et la vaccination contre l'hépatite B mais ne permettaient pas non plus de l'exclure (légère augmentation du risque de manière non significative sur le plan statistique). Aucun effet secondaire neurologique sévère n'a été observé chez les enfants de moins de 2 ans. L'analyse bénéfice-risque réalisée à partir de ces données, pour la vaccination des préadolescents, a conclu à des bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B supérieurs au risque potentiel de la vaccination (16).

Cette balance bénéfice-risque a été confirmée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France dans son avis rendu le 8 mars 2002 (cf. infra).

Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite virale B – séance du 8 mars 2002 (17)

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a procédé à l'analyse du rapport de la mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France coordonnée par le Pr Dartigues et émet l'avis suivant :

1- Le CSHPF prend acte des conclusions du rapport de la mission, qui confortent et complètent son avis du 23 juin 1998, notamment sur les points suivants :

- l'excellente efficacité du vaccin contre l'hépatite B
- la durée très prolongée de l'immunité conférée par celui-ci avec le schéma vaccinal tel que recommandé dans l'avis du 23 juin 1998,
- la bonne tolérance du vaccin
- le rapport bénéfice-risque en faveur de la vaccination contre l'hépatite B.

2- Le CSHPF considère que la vaccination contre l'hépatite B a pour objectifs :

- à court terme, la réduction individuelle du risque de contamination par le virus de l'hépatite B et des complications de cette infection
- à long terme, la réduction de l'incidence de l'hépatite B dans la population

3- Le CSHPF recommande :

- de vacciner systématiquement tous les enfants avant 13 ans, en privilégiant la vaccination des nourrissons, tout en laissant la possibilité de vacciner plus tardivement dans l'enfance - selon le choix des parents et du médecin - sous réserve d'évaluer systématiquement le statut vaccinal des enfants en classe de sixième, avec recommandation aux familles des enfants non vaccinés contre l'hépatite B de consulter leur médecin ;
- de poursuivre la vaccination des groupes à risque ;
- de contrôler la réalisation de la vaccination obligatoire pour les professions soumises à l'article L 3111-4 du Code de la santé publique ;
- de promouvoir la vaccination des adolescents qui n'ont plus bénéficié des campagnes de vaccination en milieu scolaire depuis octobre 1998 ;
- d'évaluer régulièrement la couverture vaccinale ;
- de mettre en place un dispositif de recueil épidémiologique afin de disposer de données sur l'incidence de l'hépatite B, la prévalence du portage de l'antigène HBs, et l'incidence des complications.

4- Lorsque la vaccination est envisagée chez une personne atteinte ou ayant un apparenté du premier degré (père, mère, frère ou soeur) atteint de sclérose en plaques, le CSHPF préconise d'évaluer, au cas par cas, le bénéfice individuel de la vaccination au regard du risque de contamination par le virus de l'hépatite B.

5- Le CSHPF recommande d'associer les usagers et les professionnels de santé aux modalités de mise en oeuvre de ces recommandations.

Un avis conjoint du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, réunis les 14 et 26 septembre 2004, a conforté encore la balance bénéfice-risque en faveur de la vaccination chez les nourrissons et les préadolescents (18).

Une réunion de consensus a été organisée par l'Anaes et l'Inserm en 2003 (19). Cette réunion de consensus identifiait les populations cibles de la vaccination notamment les personnes à risque d'infection par le VHB mais ne précisait pas si un bilan biologique prévacinal était recommandé chez ces sujets avant de les vacciner contrairement au document de synthèse de l'Inpes (2).

Les personnes à risque d'infection par le VHB, identifiées lors de la réunion de consensus sont globalement les mêmes que celles identifiées dans le document de synthèse de l'Inpes (cf. partie *Populations cibles*).

Par ailleurs, le calendrier vaccinal recommande la vaccination contre le VHB des nourrissons ainsi qu'un rattrapage chez les enfants et les adolescents (si la vaccination du nourrisson n'a pas été effectuée) (20). Le calendrier vaccinal recommande également la vaccination contre le VHB dans les situations particulières suivantes :

- nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs ;
- enfants accueillis dans les institutions psychiatriques ;
- enfants accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;
- enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité.

La couverture vaccinale chez les nourrissons, depuis la polémique de 1998, est à nouveau en augmentation. Estimée à 23,9 % en 1998 (données DREES non publiées), elle était de 34,5 % en 2004, 35,1 % en 2005, 39,3 % en 2006 et 41,9 % en 2007 (données issues des certificats de santé du 24^e mois) (21). Bien que le niveau de la couverture vaccinale soit encore insuffisant, cette augmentation pourrait témoigner d'un regain de confiance des familles et des professionnels de santé vis-à-vis de la vaccination contre l'hépatite B. De nouvelles données (non publiées) réalisées à partir des remboursements de vaccins par l'Assurance maladie indiquent que la couverture vaccinale continue à progresser en 2008 à la suite de l'admission au remboursement du vaccin hexavalent (DTCPolio HibHBV).

► Contexte politique et législatif encadrant la politique de santé en matière de dépistage des hépatites B et C

L'objectif n°37 de la loi de 2004 relative à la politique de santé publique a prévu de réduire d'ici 2008 de 30 % la morbi-mortalité liée aux hépatites chroniques virales B et C (22).

À propos du dépistage du VHC, une lettre du ministre de la Santé adressée aux médecins en juillet 2006 (et discours du 8 décembre 2005) les incitait à prescrire la recherche de l'ARN viral en même temps que le contrôle du premier test de dépistage positif ou douteux afin de réduire le délai de prise en charge médicale (suite au premier rapport du Comité stratégique du programme national pour les hépatites daté de juillet 2005).

Les CDAG (consultation de dépistage anonyme et gratuit) sont destinées à faciliter l'accès pour tous au dépistage du virus du sida (VIH) de façon anonyme, confidentielle et gratuite dans le cadre d'une démarche volontaire. Depuis 2000 (arrêté du 3 octobre 2000), elles ont vu leur mission de dépistage du VIH étendue à celui des hépatites B et C (23).

En revanche, les CDAG ne sont pas en mesure de proposer la vaccination contre l'hépatite B aux sujets à risque dont le dépistage est négatif sauf si elles sont adossées à un centre de soins ou à un centre hospitalier.

Enfin, il faut noter deux cas particuliers :

- Le dépistage obligatoire de l'hépatite B chez la femme enceinte (art. L. 2122-1 et 2 du Code de la santé publique (CSP) et art. R. 2122-1 et 2).

L'article R. 2122-2 du CSP fixe le contenu des examens médicaux obligatoires chez la femme enceinte dans le cadre général du suivi de la grossesse et prévoit ainsi que soit effectué, « au cours du quatrième examen prénatal (sixième mois de grossesse), un dépistage de l'antigène HBs (...) »

Plus récemment, la circulaire DGS/SD5C/DHOS/E 2 n° 2004-532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du VHB et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B a rappelé l'importance du dépistage prénatal de l'antigène HBs au cours de la grossesse (24). Elle précise qu'en cas de non-réalisation de la recherche de l'antigène HBs au cours de la grossesse, celle-ci doit être effectuée dès l'admission de la femme pour l'accouchement. Elle insiste également sur l'importance de la sérovaccination des nouveau-nés des mères Ag HBs positives.

- La vaccination contre l'hépatite B des professionnels de santé (art. L. 3111-4 du CSP).

« Une personne qui, dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention de soins ou hébergeant des personnes âgées, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination doit être immunisée contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la grippe.

Tout élève ou étudiant d'un établissement préparant à l'exercice des professions médicales et des autres professions de santé dont la liste est déterminée par arrêté du ministre chargé de la santé, qui est soumis à l'obligation d'effectuer une part de ses études dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins, doit être immunisé contre les maladies mentionnées à l'alinéa premier du présent article.

Les établissements ou organismes employeurs ou, pour les élèves et étudiants, les établissements ayant reçu leur inscription, prennent à leur charge les dépenses entraînées par ces vaccinations. »

► Contexte législatif encadrant les conditions et modalités de réalisation des examens de biologie médicale

Parmi les évolutions contenues dans l'ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale, le biologiste médical peut, lorsqu'il l'estime approprié et dans le respect de la nomenclature des actes de biologie médicale, réaliser des examens de biologie autres que ceux figurant sur la prescription ou ne pas réaliser tous les examens qui y figurent mais ces modifications doivent être proposées au prescripteur (sauf en cas d'urgence ou d'indisponibilité) et si le prescripteur les refuse, les examens devront être réalisés conformément à la prescription (25).

► Pratique de prescription et de réalisation des tests biologiques des hépatites B et C en France

Quatre études locales françaises ont évalué les pratiques de prescription et de réalisation des tests des hépatites virales B et C (26-29).

Deux études concernaient l'hépatite C exclusivement, une étude l'hépatite B et la dernière les hépatites B et C. Deux études ont évalué les pratiques dans le cadre exclusif du dépistage (pratiques habituelles dans des panels de médecins généralistes libéraux) et dans les deux autres, les situations de dépistage et de diagnostic étaient mélangées car les études étaient effectuées à partir d'échantillons d'ordonnances de prescription. Dans ces dernières, un des objectifs était de comparer les prescriptions/réalisations des tests à un référentiel pour en juger la conformité.

La synthèse des quatre études est présentée dans l'annexe 2.

En conclusion, on peut retenir que :

- les principaux prescripteurs de sérologies de l'hépatite B ou C étaient les médecins généralistes puis les gynécologues et les anesthésistes-réanimateurs. Les hépato-gastro-entérologues n'étaient pas ou peu représentés ;
- les prescriptions des tests de l'hépatite B pour le dépistage comme pour le diagnostic étaient hétérogènes et imprécises dans 34 % à 45 % des cas en fonction des études et le référentiel de la NABM (cadres nosologiques) n'était pas utilisé ;
- les prescriptions des tests étaient jugées inappropriées dans 71 % des cas pour le VHB (avec un nombre excessif de tests dans la moitié des cas) et 56 % des cas pour le VHC mais les référentiels utilisés pour le jugement de la qualité de la prescription sont critiquables (cf. ci-dessous) ;

- en cas de prescription imprécise, dans 86 % des cas, les tests réalisés au laboratoire de biologie médicale n'étaient pas la stricte exécution de la prescription et comprenaient les trois marqueurs (Ag HBs + Ac anti-HBs ou Ac anti-HBc) ;
- les référentiels utilisés pour juger de la conformité des prescriptions/réalisations des tests selon la situation clinique n'étaient pas toujours conformes aux recommandations (en fonction des situations cliniques) et étaient différents entre les deux études concernées ; par exemple : le dépistage de l'hépatite B en présence de facteurs de risque devait comprendre la prescription de l'Ag HBs +/- des Ac anti-HBc dans l'une et les trois marqueurs d'emblée Ag HBs + Ac anti-HBc + Ac anti-HBs dans l'autre ou encore le bilan prévacinal devait comprendre l'Ag HBs + Ac anti-HBs ou Ac anti-HBc dans l'une et l'Ag HBs + Ac anti-HBc dans l'autre. Dans ce dernier exemple, les deux référentiels étaient non conformes à la NABM.

► Surveillance des activités de dépistage des hépatites B et C par l'Institut de veille sanitaire

Dans le cadre de l'évaluation des plans nationaux de lutte contre les hépatites, qui prévoient notamment le renforcement du dépistage des hépatites, une surveillance des activités de dépistage des hépatites B et C a été mise en place par l'Institut de veille sanitaire. Cette surveillance est basée, d'une part, sur le suivi des activités des consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) et, d'autre part, sur le suivi des activités des laboratoires d'analyses de biologie médicale (réseau Rena-VHC/B) (30).

La surveillance du dépistage de l'hépatite C par le biais du réseau Rena-VHC a été mise en place en 2000. Elle permet d'étudier les tendances de l'activité de dépistage de l'infection à VHC et de suivre l'évolution des caractéristiques des personnes ayant des anticorps anti-VHC positifs après contrôle. La surveillance par le réseau Rena-VHC a été élargie, en 2008, au dépistage de l'Ag HBs. Le réseau a alors été rebaptisé Rena-VHC/B. Ce réseau regroupe des laboratoires d'analyses de biologie médicale publics et privés.

Les autres systèmes de surveillance des hépatites virales par l'InVS sont multiples et concernent un recueil continu des cas ou des enquêtes ponctuelles plus ou moins périodiques :

- la déclaration obligatoire des hépatites A et B aiguës symptomatiques ;
- la prise en charge des hépatites B et C chroniques (réseaux des pôles de référence et réseaux hépatites) ;
- les accidents avec exposition au sang (AES) chez les professionnels de santé ;
- les infections nosocomiales (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin)) ;
- les usagers de drogues par voie intraveineuse et par voie nasale (enquête de séroprévalence du VHC, enquête Coquelicot, conduite entre 2004 et 2007) ;
- les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (enquête Presse Gay depuis 1985) ;
- les populations migrantes (enquête de prévalence en 2004) ;
- la population séropositive vis-à-vis du VIH (surveillance des co-infections VIH-virus des hépatites B et C lors de deux enquêtes transversales du type « un jour donné » réalisées en 2001 et 2004 dans les services hospitaliers prenant en charge l'infection par le VIH) ;
- la population carcérale (enquête spécifique à venir).

► Prise en charge par l'Assurance maladie des tests de dépistage

Dans la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) (31) :

- **le cadre nosologique du dépistage de l'infection à VHB n'existe pas.** Cependant, en cas de résultat positif ou douteux pour l'Ag HBs, un contrôle est prévu et doit être réalisé sur un deuxième prélèvement différent de celui qui a servi au dépistage (en codant l'acte 0322) ;
- **le cadre nosologique du dépistage de l'infection à VHC existe (acte 3784)** et le contrôle d'une sérologie du VHC positive ou douteuse est prévu et doit être réalisé sur un second prélèvement par une sérologie (technique EIA ou non) utilisant un réactif différent de celui utilisé pour le dépistage (acte 3785).

Le cadre nosologique de contrôle avant vaccination correspond le plus à la situation du dépistage pour lequel la NABM prévoit la recherche des Ac anti-HBs et des Ac anti-HBc par un test EIA.

La prise en charge des tests de dépistage par l'Assurance maladie est partielle.

D'après la saisine de la DGS, « le Code de la santé publique prévoit dans son article R. 322-2 la prise en charge à 100 % des examens sérologiques de dépistage des seuls VIH et VHC.

Les examens de recherche de l'ARN viral du VHC et les sérologies du VHB ne sont pas pris en charge à 100 % en dehors des Affections de longue durée (ALD) et de l'acte 4715 (surveillance de la grossesse : Ag HBs du 6^e mois de grossesse) ».

► **Travaux en cours au sein de la HAS en relation avec le thème**

Concernant l'ALD 6 – Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses : hépatites chroniques B et hépatites chroniques C, il existe un travail en cours au service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades portant sur des propositions d'évolution de la liste des critères médicaux d'admission en affection de longue durée.

Par ailleurs, une recommandation de bonne pratique sur le traitement de l'hépatite C est également en cours dans le service des recommandations de bonne pratique (mise à jour de la conférence de consensus datant de 2002).

4. Cadre général de l'évaluation

4.1 Origine de la saisine

► Demandeur et intitulé

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS pour une inscription à son programme de travail 2008 du thème suivant : « validation des algorithmes de dépistage et de diagnostic biologique des infections par les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC), proposés par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » réuni par le comité stratégique du programme national à la demande du ministre et du directeur général de la Santé, en vue de la prise en charge la plus précoce possible permettant de réduire la morbi-mortalité de ces hépatites ».

Dans sa saisine, la DGS justifiait sa demande du fait de l'existence de quelques failles dans la composition du groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C », notamment l'absence de biologistes.

Par ailleurs, la DGS envisageait également la possible révision de l'article R. 322-2 du Code de la sécurité sociale qui prévoit la prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie des sérologies de l'hépatite C (et du VIH) mais pas de l'hépatite B actuellement.

► Contexte de la demande

Le comité stratégique du Plan national de lutte contre les hépatites¹, présidé par le Pr Dhumeaux, a produit un rapport en date du 15 novembre 2006 faisant une proposition de programme avec comme axes prioritaires de réduire la transmission des virus B et C et de renforcer le dépistage des hépatites B et C.

Ainsi dans le Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012, des objectifs chiffrés ont été fixés pour augmenter la proportion de personnes infectées ayant connaissance de leur statut sérologique :

- pour l'hépatite B (antigène HBs positif) de 45 % en 2004 à 65 % ;
- pour l'hépatite C (anticorps anti-VHC positifs/présence d'ARN viral du VHC), de 57 % en 2004 à 80 %.

Le Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 (axe stratégique 2, objectif 2, action 1) prévoyait que la HAS valide des algorithmes de dépistage et de diagnostic biologique des infections par les virus B et C à partir des propositions faites par le groupe de travail sur l'amélioration du dépistage et un travail réalisé par l'InVS (L King) (34).

L'auteur a été contacté et n'a travaillé que très ponctuellement sur le dépistage de l'hépatite C et plus particulièrement sur les critères de dépistage (combinaison optimisée des critères de dépistage pour l'hépatite C permettant de mieux identifier les personnes devant bénéficier d'un dépistage de l'hépatite C). Il n'a pas travaillé sur des algorithmes de tests biologiques.

Le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C », coordonné par le Dr Roudot-Thoraval, a produit un rapport en date du 10 avril 2007 proposant un algorithme de dépistage de l'infection par le VHB et un autre pour l'infection par le VHC ainsi que des recommandations en matière de modalités de mise en œuvre du dépistage. L'objectif du dépistage était le suivant : diagnostiquer le plus précocement possible l'infection chronique, permettant une éventuelle décision thérapeutique, avant la survenue de lésions sévères comme la cirrhose ou le carcinome hépato-cellulaire.

¹Cf. Arrêté du 8 avril 2003 portant création d'un comité stratégique du programme national hépatites virales (32,33).

Le Plan national de lutte contre les hépatites est fondé sur les travaux du comité stratégique dont la soixantaine de membres s'est réuni deux fois par an entre 2004 et 2007. Il a fourni deux rapports, complets et détaillés, l'un en juillet 2005, l'autre en novembre 2006, ce dernier étant justement axé sur une proposition de programme. Six groupes de travail ont également contribué au rapport de 2005, puis deux rapports spéciaux ont été rédigés. L'un sur la prise en charge (rapport du groupe de travail présidé par le Pr Michel Doffoel sur « L'amélioration de la prise en charge coordonnée ville-hôpital de l'hépatite chronique C », 28 février 2007), l'autre sur le dépistage (rapport du groupe de travail présidé par le Dr Françoise Roudot-Thoraval sur « L'amélioration du dépistage des hépatites B et C », 10 avril 2007). Enfin, les réflexions des différents services du ministère ont également alimenté ce projet.

Le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » avait lui-même proposé la saisine de la HAS pour cette validation.

La conférence nationale de santé, dans son avis rendu le 28 juin 2007 relatif au projet de Plan national de lutte contre les hépatites, a également évoqué la nécessité de saisir la HAS sur ce point (32).

Il faut noter que la révision des actes par la commission de hiérarchisation des actes professionnels est en cours pour les actes de biologie.

Les résultats de la présente évaluation sont attendus par la commission avant décision.

Enfin, la HAS a reçu un courrier de l'association SOS Hépatites le 9 novembre 2009 qui demande de mettre à disposition au plus vite l'algorithme de dépistage de l'hépatite B, d'étendre la recommandation de dépistage systématique du VIH/sida aux hépatites B et C (« SOS Hépatites demande donc une généralisation de la proposition systématique du dépistage sur les hépatites virales, en priorité chez les anciens transfusés, les femmes enceintes, les usagers de drogue, les personnes incarcérées, les personnes d'origine étrangère résidant en France et également les personnes qui démarrent une chimiothérapie anticancéreuse ») et enfin de rendre un avis sur la vaccination des nouveau-nés contre l'hépatite B.

La demande de SOS hépatites a également fait l'objet d'une dépêche APM le 30 octobre 2009 et d'un communiqué sur le site Doctissimo le 20 novembre 2009.

4.2 Avis de la commission d'évaluation économique et de santé publique (15 décembre 2009) validé par le Collège de la HAS (20 janvier 2010)

La question posée par la DGS étant extrêmement technique et la validation des stratégies biologique étant attendue dans les plus brefs délais, la commission a suggéré que la **validation des stratégies de dépistage biologique des hépatites B et C soit traitée de manière isolée dans un premier temps**.

Dans ce premier volet, la dimension économique se limiterait à identifier les questions économiques pertinentes (notamment expliciter les enjeux en termes de ressources mobilisées, les conséquences du remboursement à 100 % par l'Assurance maladie des tests de détection du VHB, etc.). Il serait fait appel au groupe des économistes de la commission pour un appui technique.

Les questions de santé publique pertinentes seraient également identifiées dans ce premier volet (populations cibles du dépistage, modalités du dépistage, place du dépistage dans la prévention et notamment vaccination contre le VHB, etc.).

Dans un second temps, une évaluation complète pourrait être conduite pour évaluer la stratégie de dépistage dans son ensemble. L'ensemble des questions relatives à l'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage, conformément au guide Anaes 2004, serait alors traité (35).

En l'absence de demande extérieure concernant ce second volet de l'évaluation, une auto-saisine pourrait être suggérée par la commission au Collège de la HAS.

Les objectifs du dépistage sont ici assignés *a priori*, ce qui impose une démarche d'évaluation descendante dans laquelle les ressources mobilisées sont renseignées comme des conséquences et non comme des critères de décision.

Au contraire, une évaluation économique globale imposerait une démarche d'évaluation ascendante. Elle consisterait à définir les stratégies de dépistage envisageables, pour les hépatites B et C respectivement, sans *a priori*, puis à confronter les résultats de santé attendus aux ressources à mobiliser pour chacune des stratégies incluses dans l'évaluation. Il en résulterait la préconisation des stratégies efficaces de dépistage. Ainsi, les objectifs à atteindre (populations cibles, etc.) seraient définis *a posteriori*.

À titre d'exemple, s'agissant d'un dépistage, les stratégies envisageables *a priori* peuvent inclure la stratégie « ne pas dépister » ou à l'opposé dépister la population générale. On peut aussi inclure des stratégies sans test de contrôle en cas de résultat positif, pour pouvoir documenter la question classique de l'efficacité de ces tests.

4.3 Analyse de la demande

En l'absence de remise en question de la performance des tests de dépistage et de l'organisation du dépistage en France, la question posée, même circonscrite à la validation des stratégies de dépistage biologique des hépatites B et C, a été décomposée en plusieurs questions :

- validation des objectifs du dépistage ;
- validation des stratégies de dépistage biologique et plus particulièrement pour le dépistage de l'infection à VHB, la réalisation séquentielle en deux temps sur un même prélèvement ;

- justification du contrôle sur un second prélèvement en cas de dépistage positif de l'Ag HBs ou des Ac anti-VHC (confirmer les résultats du premier test ou éviter les erreurs d'étiquetage) ;
- choix du test de contrôle d'une recherche Ag HBs positive ou douteuse ;
- choix du test de contrôle d'une sérologie du VHC positive ou douteuse.

La question n'était pas :

- de documenter la preuve de l'efficacité du dépistage ;
- de documenter l'efficacité d'un programme de dépistage ;
- de valider les tests de dépistage sur des critères de performance des tests ;
- de modifier la stratégie actuelle du dépistage fondée sur le principe d'un dépistage individuel proposé à des populations à risque (hormis le dépistage obligatoire au 6^e mois de grossesse) ;
- de redéterminer les populations à risque ni d'inclure la CMUc dans les critères de sélection des populations à risque ;
- de modifier le dépistage proposé aux femmes enceintes au 6^e mois de grossesse (cf. le rapport d'orientation de la HAS sur le dépistage prénatal de l'hépatite B (36)) ;
- de modifier le dépistage réalisé dans le cadre du don du sang, d'organes ou de tissus ;
- de déterminer le bilan diagnostique en cas de suspicion clinique d'hépatite aiguë ou chronique (situation diagnostique en présence de symptômes) (cf. recommandation Anaes de 2001 (12)) ni de déterminer le bilan diagnostique complet de l'hépatite chronique en cas de portage chronique identifié lors du dépistage (cf. recommandation de l'Andem de 1995 (13)).

4.4 Objectifs de l'évaluation

Conformément à l'avis de la commission d'évaluation économique et de santé publique du 15 décembre 2009 validé par le Collège de la HAS le 20 janvier 2010, les objectifs de l'évaluation étaient les suivants :

- recommander une stratégie de tests biologiques pour le dépistage de l'hépatite B et pour celui de l'hépatite C à partir de algorithmes proposés par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » permettant de déterminer le statut immunitaire de la personne à risque par rapport à l'infection par le VHB ou le VHC et de proposer la bonne prise en charge médicale suite à l'annonce du résultat du test ;
- identifier les questions économiques et de santé publique pertinentes en prévision de l'évaluation de la stratégie de dépistage dans son ensemble qui pourrait être traitée dans un second temps.

5. Méthodologie

5.1 Champ de l'évaluation

En l'absence de remise en question de la pertinence du dépistage des hépatites virales B et C et de ses modalités en France, le champ de l'évaluation retenu était celui du dépistage ciblé des individus présentant des facteurs de risque.

Le dépistage dans le cadre de la surveillance de la grossesse et du don de sang, d'organes ou de tissus a donc été exclu de l'analyse.

Sont exclus également le bilan diagnostique en cas de suspicion d'hépatite aiguë ou chronique (situation diagnostique en présence de symptômes cliniques) car une recommandation de l'Anaes est disponible depuis 2001 (12) ainsi que le bilan diagnostique du niveau d'activité de l'hépatite (bilan diagnostique complet de l'hépatite chronique) en cas de portage chronique identifié lors du dépistage (cf. recommandation de l'Andem de 1995 (13)).

5.2 Analyse de la littérature

L'évaluation s'est appuyée sur la comparaison internationale des recommandations en santé publique et des politiques de dépistage des hépatites virales B et C en population à partir d'une revue systématique de la littérature.

Les éléments suivants ont été décrits :

- objectifs du dépistage ;
- modalités d'organisation (ciblé/généralisé, dans le cadre d'une consultation médicale spontanée ou dans des structures au contact des populations à risque, etc.) ;
- stratégies des tests biologiques utilisées.

5.3 Base documentaire

La recherche documentaire a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue française, anglaise, italienne et espagnole. Elle a porté sur la période janvier 1999 - juin 2010 ; une veille a été réalisée jusqu'en février 2011.

La recherche documentaire a permis d'apprécier la quantité des données disponibles afin de répondre aux différentes questions envisagées. Les études recensées l'ont été sur la base de résumés ; une analyse de leur qualité méthodologique a été effectuée.

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

5.4 Sources d'informations

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature francophone : base de données Pascal et Banque de Données en Santé Publique ;
- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- la Cochrane Library
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques et la liste des sources internet interrogées sont détaillées en annexe.

5.5 Stratégie et résultats de la recherche documentaire

Nous avons sélectionné 64 recommandations dans les bases de données Medline et Pascal, et sur les sites des institutions nationales d'évaluation en santé et 28 ont été citées dans le rapport.

Pour le dépistage de l'hépatite B, nous avons disposé de recommandations pour les États Unis, la Nouvelle-Zélande, l'Allemagne le Royaume-Uni, l'Australie, et des recommandations d'une association internationale (*International Union Against Sexually Transmitted Infections* (IUSTI)).

Et pour le dépistage de l'hépatite C : États Unis, Italie, Belgique, Québec, Japon, Royaume Uni, Asie pacifique, Australie et une association internationale (*International Union Against Sexually Transmitted Infections* (IUSTI)).

5.6 Comparaison et évaluation économique des différentes stratégies biologiques possibles pour le dépistage de l'hépatite B

Au cours de la première réunion du groupe de travail HAS, l'algorithme biologique du dépistage de l'hépatite B tel que proposé par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » n'a pas été validé. La HAS a donc réalisé une comparaison des avantages et des inconvénients des stratégies biologiques possibles pour le dépistage de l'hépatite B ainsi qu'une évaluation coût-efficacité dont la méthode est développée dans le paragraphe *Méthode* de la partie *Comparaison et évaluation coût-efficacité des différentes stratégies biologiques possibles pour le dépistage de l'hépatite B*.

5.7 Identification des questions économiques et de santé publique pertinentes

Les questions économiques et de santé publique pertinentes en prévision de l'évaluation de la stratégie de dépistage dans son ensemble ont été identifiées à partir de l'analyse des trois plans de santé publique successifs en matière de lutte contre les hépatites B et C, 1999 (hépatite C uniquement), 2002-2005 et 2009-2012 ainsi qu'à l'aide des avis recueillis auprès des experts du groupe de travail et du groupe de lecture.

5.8 Groupe de travail

► Sociétés savantes ou associations sollicitées

Seules les sociétés savantes de biologie médicale ont été sélectionnées pour combler leur absence dans le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C ».

Les sociétés savantes des spécialités cliniques impliquées dans la prise en charge du patient atteint d'une hépatite chronique B ou C n'ont pas été sollicitées car ces professionnels interviennent en aval du dépistage en tant que spécialistes référents pour les professionnels de premier recours qui réalisent le dépistage. De plus, des représentants de ces spécialités étaient présents dans le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C ».

D'après la saisine de la DGS, « la nécessité de consulter les représentants des patients ou des usagers du système de santé ne paraissait pas indispensable du fait que des représentants des associations de patients ont été associés à l'élaboration des propositions du groupe présidé par le Dr Françoise Roudot-Thoraval ».

Après contact avec Alexandre Biosse-Duplan (mission Relation associations de patients et d'usagers à la HAS), la sollicitation des associations d'usagers n'a pas été envisagée compte tenu des aspects techniques exclusifs qui devaient être discutés.

Dans le cadre de la constitution du groupe de travail, les sociétés savantes ou associations suivantes ont été consultées afin de proposer des experts :

- Société française de biologie clinique (SFBC) ;
- Société française de microbiologie (SFM) ;
- Société française de santé publique (SFSP).

► **Partenaires institutionnels**

- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) ;
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

5.9 Experts extérieurs auditionnés

- Pr Jacques Izopet, institut fédératif de biologie, CHU Toulouse ;
- Dr Syria Laperche, laboratoire de virologie de l'Institut national de la transfusion sanguine ;
- Dr Françoise Roudot-Thoraval, coordonnatrice du groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C », service de santé publique, CHU Henri-Mondor – Albert-Chenevier (AP-HP).

5.10 Groupe de lecture

Dans le cadre de la constitution du groupe de lecture, les sociétés savantes ou associations suivantes ont été consultées afin de proposer des experts :

- Société française de biologie clinique (SFBC) ;
- Société française de microbiologie (SFM) ;
- Regroupement des Sociétés scientifiques de médecine générale (RSSMG) ;
- Association française pour l'étude du foie (AFEF) ;
- Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) ;
- SOS hépatites ;
- Collectif Hépatites virales ;
- AIDES.

6. Algorithmes de dépistage de l'hépatite B et de l'hépatite C proposés par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C »

À la demande du président du comité stratégique du Plan national de lutte contre les hépatites, un rapport spécial sur le dépistage a été rédigé en avril 2007 par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » coordonné par le Dr Roudot-Thoraval.

Les missions de ce groupe, s'appuyant sur les données épidémiologiques de l'enquête de prévalence de l'Institut de veille sanitaire (InVS 2003-2004) (6), étaient d'élaborer des propositions pour améliorer le dépistage des malades atteints d'hépatite B ou C :

- en ciblant ce dépistage sur les populations à risque d'hépatite ;
- en précisant les modalités d'action pour mieux atteindre les populations à risque ;
- et en définissant les supports et relais les plus aptes à atteindre ces populations.

La méthode du groupe de travail pour élaborer les algorithmes de dépistage de l'hépatite B et de l'hépatite C n'était pas précisée dans le rapport.

L'algorithme du dépistage de l'hépatite virale B a été proposé par le groupe de travail et secondairement formalisé sous forme de diagramme dans un article publié en nom propre par le Dr Roudot-Thoraval (37) (figure 3).

« Pour le VHB, l'algorithme proposé était le suivant : recherche d'Ac anti-HBc : s'ils sont absents, cela élimine un contact avec le VHB et une proposition de vaccination peut être faite si elle paraît justifiée (voir recommandations vaccinales) ; s'ils sont présents, cela signe un contact avec le VHB ; dans ce cas, la recherche sur le même prélèvement de l'Ag HBs et des Ac anti-HBs permet de conclure respectivement à un portage chronique du VHB ou à une guérison. Cet algorithme, cohérent avec les recommandations éditées par l'Inpes dans « Repères pour votre pratique : prévention de l'hépatite B auprès des personnes les plus exposées » en mai 2005, simplifie la démarche de dépistage (2).

Il faut rappeler l'obligation d'un deuxième prélèvement pour confirmer la positivité de l'Ag HBs. À noter le cas particulier du sujet vacciné pour lequel seul le dosage des Ac anti-HBs est, éventuellement, justifié. »

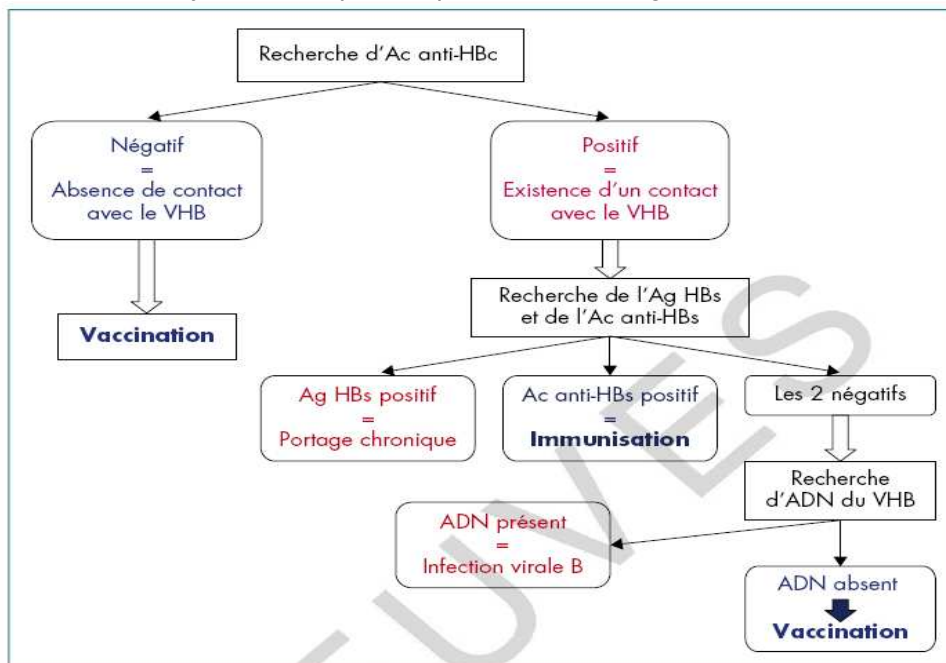


Figure 3. Algorithme biologique de dépistage de l'hépatite B proposé en 2007 par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » réuni à la demande du comité stratégique du Plan national de lutte contre les hépatites Source : Roudot-Thoraval F. Hépatite B : qui et comment dépister ? Hépatogastro 2009 ; 16(Spec n°2):5-9. (37)

De son côté, l'Inpes précise au sujet des marqueurs à rechercher dans le dépistage de l'hépatite B que « leur prescription diffère selon le contexte » (2). Le bilan pré vaccinal correspond le plus à la situation du dépistage pour lequel l'Inpes recommande de « rechercher l'Ag HBs, les Ac anti-HBs et les Ac anti-HBc (si présence de Ag HBs ou Ac anti-HBs, vaccination inutile). En cas de présence d'Ac anti-HBc isolés, la recherche de l'ADN du VHB : si positif, prise en charge médicale, si négatif, vaccination ».

L'algorithme de dépistage de l'hépatite virale C, proposé également par le groupe de travail, a été repris à l'identique par l'Inpes sous forme d'un diagramme (2007) (4) (figure 4).

« Pour le VHC, après une première sérologie positive ou douteuse, un deuxième prélèvement est obligatoire pour confirmation de la séropositivité et la recherche de l'ARN du VHC par PCR qualitative devrait être prescrite pour être réalisée sur ce même deuxième prélèvement (recommandation par lettre du Ministre aux médecins, juillet 2006). »

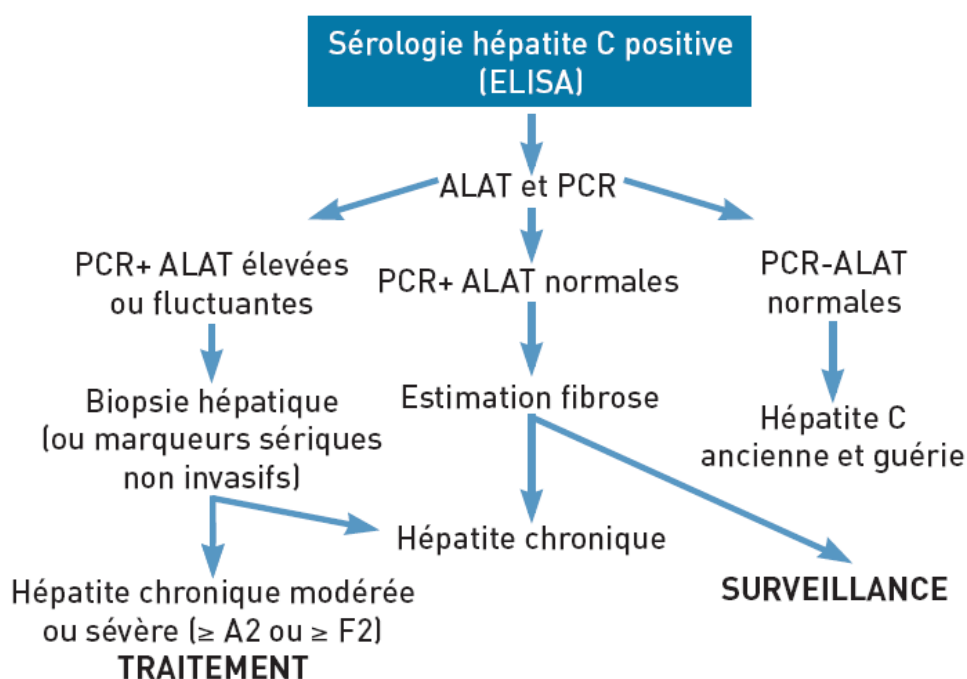


Figure 4. Algorithme biologique de dépistage de l'hépatite C proposé par l'Inpes en 2007

Source : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Hépatite C. Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. Document à l'usage des médecins. Saint-Denis : Inpes ; 2007. (4)

7. Analyse des recommandations internationales sur les stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C

7.1 Remarques générales

Les recommandations sur le dépistage des hépatites étaient souvent incluses dans un document de recommandation plus global sur la prise en charge de l'hépatite chronique intégrant de ce fait le bilan diagnostique et le traitement.

Les recommandations utilisaient souvent le terme « *testing* » pour les tests biologiques à utiliser avec pour conséquence que la situation de dépistage telle qu'envisagée dans la présente évaluation était confondue avec la situation de diagnostic notamment en présence d'élévation isolée des enzymes hépatiques sans cause connue mais également en présence de signes cliniques d'hépatite.

Les méthodes d'élaboration des recommandations étaient inconstamment précisées. Dans les documents des agences d'évaluation en santé, elles étaient régulièrement développées (sauf documents des *Centers for Disease Control and Prevention*), moins régulièrement dans les documents des sociétés savantes même si quelques organismes ont développé une méthode très rigoureuse.

Quand la méthode était disponible, le plus souvent elle s'appuyait sur une revue systématique de la littérature associée à l'avis d'un groupe d'experts.

La description synthétique des recommandations est présentée en annexes 3 et 4. On y retrouvera notamment la liste des personnes à risque cibles du dépistage qui n'a pas été répétée dans le texte ci-dessous.

7.2 Stratégies de dépistage biologique de l'hépatite B

► Récapitulatif des recommandations françaises

En France, en l'absence de recommandation explicite sur les modalités du dépistage de l'hépatite B, celui-ci est individuel et ciblé sur les populations à risque. Les personnes à risque d'infection à qui proposer une vaccination précédée d'un dépistage ont été récapitulées dans les documents de synthèse élaborés sous la coordination de l'Inpes (2) (cf. partie *Contexte paragraphe Populations cibles*).

Le bilan pré vaccinal était le suivant : Ag HBs et Ac anti-HBc (12,13) (cf. partie *Contexte paragraphe Modalités actuelles du dépistage des hépatites B et C en France*).

► États Unis

Aux États Unis, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), dans une recommandation sur l'identification des personnes ayant une hépatite B chronique publiée en 2008, préconisaient un dépistage ciblé des personnes à risque d'infection (38).

L'*Agency for Healthcare Research and Quality* a publié les recommandations en vigueur de l'*US Preventive Services Task Force* (USPSTF) datant de février 2004 (39). L'USPSTF recommandait fortement le dépistage du VHB chez la femme enceinte au cours de la première visite de grossesse (recherche de l'Ag HBs) mais ne recommandait pas le dépistage en routine du VHB en population générale contrairement aux CDC (40). Cette recommandation est actuellement en cours de révision.

Les arguments de la recommandation de l'USPSTF étaient les suivants :

- programmes de vaccination efficaces pour réduire le nombre de nouveaux cas (enfants et adolescents, professionnels de santé) ;
- la plupart des personnes qui s'infectent à l'âge adulte guérissent spontanément et acquièrent une immunité protectrice ;
- les stratégies de recherche des personnes à risque ne sont pas très prédictives dans la mesure où 30 % à 40 % des personnes infectées n'ont pas de facteur de risque aisément identifiable.

En 2009, l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) dans une recommandation portant sur la prise en charge de l'hépatite B chronique, préconisait un dépistage ciblé des personnes à risque (41).

Dans la recommandation des CDC, les stratégies proposées pour le dépistage étaient différentes en fonction des populations à risque envisagées et incluaient :

- soit la recherche de l'Ag HBs puis des Ac anti-HBc IgM (sur le même échantillon) ou une nouvelle recherche de l'Ag HBs 6 mois après, soit d'emblée la recherche des trois marqueurs Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs ;
- en cas d'Ag HBs positif, le contrôle recommandé était un test de confirmation (*neutralizing confirmatory test*) sans plus de précision.

Dans la recommandation de l'AASLD, deux stratégies étaient également possibles et considérées comme équivalentes :

- Ag HBs + Ac anti-HBs ;
- Ac anti-HBc et en cas de résultat positif : Ag HBs + Ac anti-HBs.

Aucune précision sur le test de contrôle en cas d'Ag HBs positif n'était apportée.

► Allemagne

La seule recommandation disponible était un travail effectué par plusieurs sociétés savantes (*German Society for Digestive and Metabolic Diseases, German Society for Pathology, Society for Virology, Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition* et *The Competence Network for Viral Hepatitis*) publié en 2007 (42). Elle traitait de l'ensemble de la prise en charge de l'hépatite B (prévention, diagnostic et traitement). Dans cette recommandation, le dépistage ciblé des personnes à risque était recommandé.

Une stratégie de tests biologiques était proposée uniquement en situation diagnostique (suspicion d'hépatite aiguë et suspicion d'infection persistante). Dans une approche séquentielle, la première étape était la recherche de l'Ag HBs et des Ac anti-HBc puis les autres marqueurs en fonction de la situation clinique.

► Royaume Uni

Au Royaume Uni, le *National Screening Committee* n'a pas fait de recommandation concernant le dépistage de l'hépatite B en dehors de la recommandation du dépistage du VHB chez toutes les femmes enceintes publiée en 2006 (43).

La seule recommandation disponible était un travail, publié en 2006 également, effectué par la société savante *British Association for Sexual Health and HIV* sur le dépistage/diagnostic de plusieurs infections sexuellement transmissibles (44). Pour l'hépatite B, le dépistage ciblé des personnes à risque était recommandé.

Trois stratégies de dépistage étaient possibles et présentées comme équivalentes :

- Ag HBs + Ac anti-HBs + Ac anti-HBc ;
- algorithmes séquentiels avec soit l'Ag HBs en premier, soit les Ac anti-HBc en premier.

Des diagrammes étaient fournis pour décrire l'ensemble de la stratégie et son interprétation. Ces diagrammes sont les mêmes que ceux produits par *l'International Union Against Sexually Transmitted Infections* en 2001 (puis complétés en 2010 cf. *infra*).

Aucune précision sur le test de contrôle en cas d'Ag HBs positif n'était apportée.

► Australie – Nouvelle-Zélande et région Asie

Pour l'Australie et la Nouvelle-Zélande, une première recommandation publiée en 2008 par la société savante *Gastroenterological Society of Australia* traitait de l'ensemble de la prise en charge de l'hépatite B chronique (45).

Dans cette recommandation, un dépistage ciblé des personnes à risque était indiqué.

Aucune stratégie de dépistage biologique n'était proposée. Les tests étaient identifiés dans le cadre du diagnostic de l'hépatite B aiguë et chronique.

Une recommandation de la société savante *Australasian Society for HIV Medicine* (ASHM) publiée en 2009, portant sur l'ensemble de la prise en charge de l'hépatite B, préconisait un dépistage ciblé des personnes à risque (46). La liste des personnes à qui proposer le dépistage était une reprise de la recommandation de l'AASLD publiée en 2007.

De même en ce qui concerne les tests de dépistage, l'ASHM reprenait la recommandation de l'AASLD.

► Région Europe

En 2010, l'*International Union Against Sexually Transmitted Infections* (IUSTI) a publié une recommandation pour la région Europe, approuvée par le bureau Europe de l'OMS et traitant de la prise en charge de plusieurs maladies sexuellement transmissibles (actualisation d'une recommandation de 2001) (47,48). Concernant l'hépatite B, l'IUSTI recommandait, dans les pays d'Europe où la prévalence de l'hépatite B est < 1 %, un dépistage ciblé des personnes à risque. Pour les pays où la prévalence est > 1 %, le dépistage de toutes les personnes se présentant pour un dépistage de maladie sexuellement transmissible.

Deux stratégies de dépistage étaient possibles et présentées comme équivalentes : algorithmes séquentiels avec soit l'Ag HBs en premier, soit les Ac anti-HBc en premier (figures 5 et 6).

Des diagrammes étaient fournis en 2001 et complétés à la marge en 2010 pour décrire l'ensemble de la stratégie et son interprétation. Les diagrammes publiés en 2001 sont les mêmes diagrammes repris en 2006 par la *British Association of Sexual Health and HIV* dans ses recommandations.

Aucune précision sur le test de contrôle en cas d'Ag HBs positif n'était apportée.

Flow chart for hepatitis B screening using serum anti-HBc

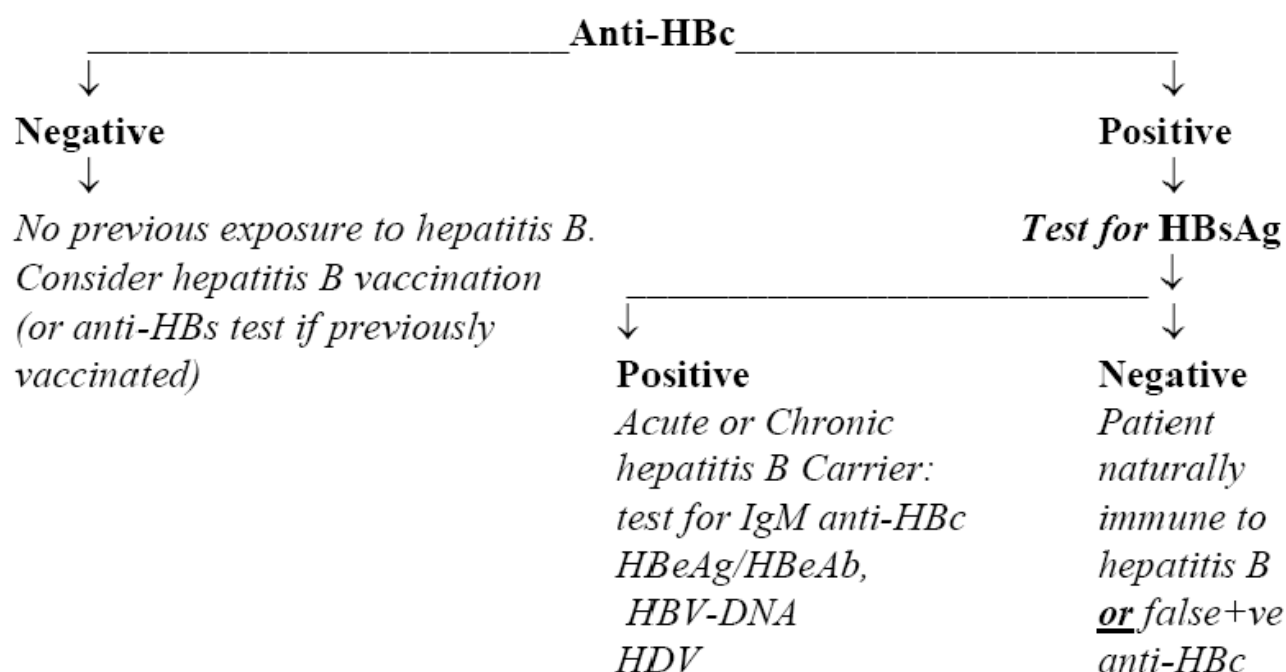


Figure 5. Stratégie de dépistage biologique de l'hépatite B (algorithme séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc) proposée par l'*International Union Against Sexually Transmitted Infections* (IUSTI) en 2010

Source : *International Union against Sexually Transmitted Infections. 2010 European guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections*. Leeds: IUSTI; 2010 (47).

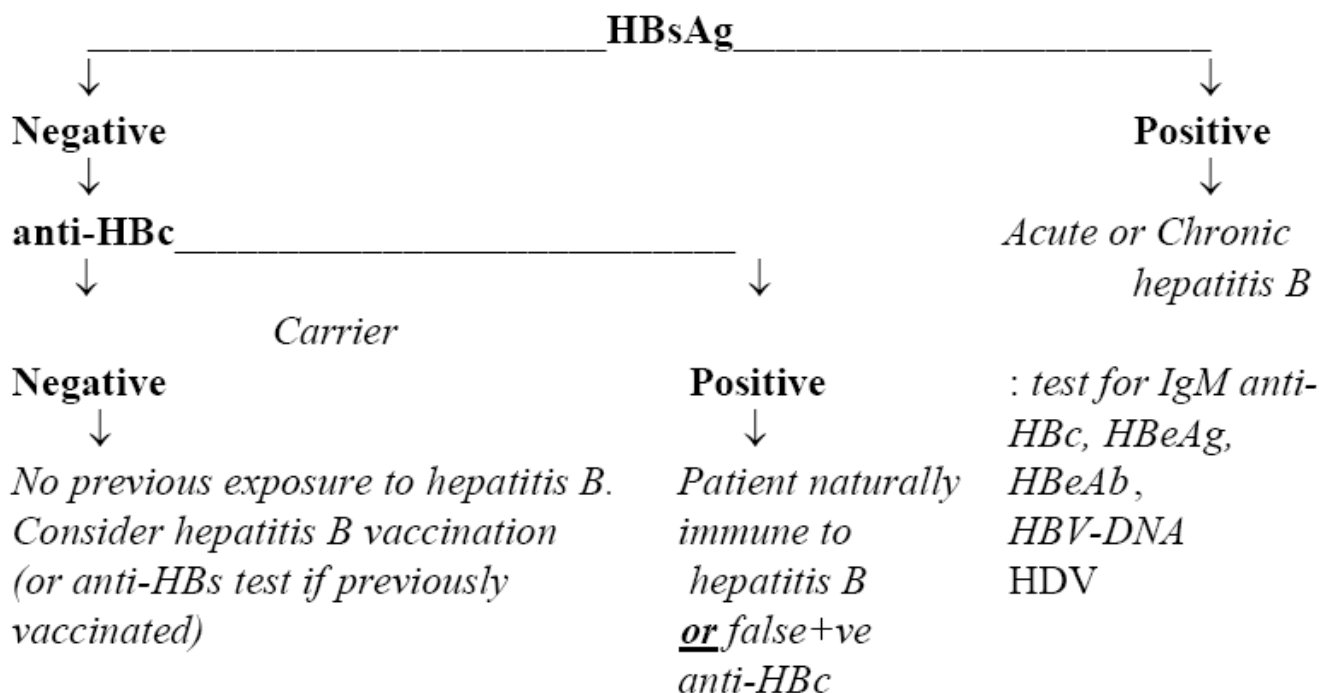
Flow chart for hepatitis B screening using serum HBsAg

Figure 6. Stratégie de dépistage biologique de l'hépatite B (algorithme séquentiel commençant par l'Ag HBs) proposée par l'International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) en 2010

Source : International Union against Sexually Transmitted Infections. 2010 European guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections. Leeds: IUSTI; 2010 (47).

7.3 Stratégies de dépistage biologique de l'hépatite C

► Récapitulatif des recommandations françaises

En France, la recommandation de l'Anaes publiée en 2001 maintenait le principe d'un dépistage ciblé des personnes à risque d'infection préconisé dans la conférence de consensus de 1997. Le principe d'un dépistage de masse ou encore dépistage systématique du VHC dans la population générale n'était pas recommandé dans les deux textes (10,11). La recommandation de l'Anaes, reprise par l'Inpes, a décrit les personnes devant être dépistées (4,11) (cf. partie *Contexte paragraphe Populations cibles*).

Dans la conférence de consensus de 1997, le test de dépistage recommandé était la recherche des anticorps anti-VHC sériques par un seul test ELISA de troisième génération. En cas de résultat positif, un deuxième prélèvement était recommandé pour éliminer une « erreur accidentelle ». La confirmation du test ELISA par un test sérologique analytique (type RIBA) n'était plus utile.

La recherche de l'ARN du VHC dans le sérum par PCR (*polymerase chain reaction*) était indiquée en cas de test ELISA douteux (10).

Dans la recommandation de l'Anaes traitant du diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales, en cas de présence d'Ac anti-VHC, la recherche qualitative de l'ARN du VHC était indiquée afin d'affirmer la présence du VHC (sachant que la présence dans le sérum de l'ARN du VHC ne permet pas de préciser s'il s'agit d'une hépatite virale C aiguë ou chronique) (accord professionnel) (12) (cf. partie *Contexte paragraphe Modalités actuelles du dépistage des hépatites B et C en France*).

► États Unis

Aux États Unis, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), dans une recommandation sur la prévention de l'hépatite C publiée en 1998, préconisaient un dépistage ciblé des personnes à risque d'infection et ne préconisaient pas le dépistage généralisé (49).

De même, l'*Agency for Healthcare Research and Quality* a publié en 2004 les recommandations en vigueur de l'*US Preventive Services Task Force* (USPSTF) (50,51). L'USPSTF ne recommandait pas le dépistage systématique du VHC chez les adultes qui ne présentaient pas de facteurs de risque (en population générale).

En revanche, l'USPSTF considérait qu'il n'y avait pas de preuve suffisante pour recommander ou non le dépistage du VHC chez les adultes présentant un facteur de risque.

Les arguments de cette recommandation étaient les suivants :

- preuve suffisante que le dépistage permet de détecter l'infection à VHC dans la population générale mais la prévalence est faible et la majorité des personnes ne développeront pas de cirrhose ou d'autres pathologies hépatiques graves ;
- pas de preuve que le dépistage améliore l'état de santé à long terme des personnes (cirrhose, carcinome hépato-cellulaire, décès), même à risque élevé d'infection ;
- les traitements sont efficaces sur la charge virale (bon niveau de preuve) mais la preuve est limitée concernant l'efficacité sur l'état de santé à long terme, même avec les nouveaux traitements (interféron pégylé, ribavirine). Les traitements sont longs et coûteux et le taux d'abandon est important du fait des effets secondaires ;
- effets indésirables du dépistage : stigmatisation, biopsies inutiles, effets secondaires des traitements.

Dans une recommandation récente sur la prise en charge de l'hépatite C (diagnostic, prise en charge et traitement) publiée en 2009 (mise à jour d'une recommandation datant de 2004), l'AASLD préconisait un dépistage ciblé des personnes à risque (52,53).

Dans leur recommandation, les CDC préconisaient :

- test de détection des Ac anti-VHC immuno-enzymatique (EIA) ou immuno-chimique (CIA) ;
- en cas de résultat positif, un test de contrôle avec un test plus spécifique par recombinaison immunoblot (RIBA) qui pouvait être réalisé sur un même échantillon ou test de détection de l'ARN du VHC. Un ratio signal *cut-off* élevé du test de détection des Ac anti-VHC suffirait, à lui seul, pour conclure à la présence des anticorps.

Des diagrammes étaient fournis pour décrire la stratégie complète et son interprétation (54,55) (figure 7).

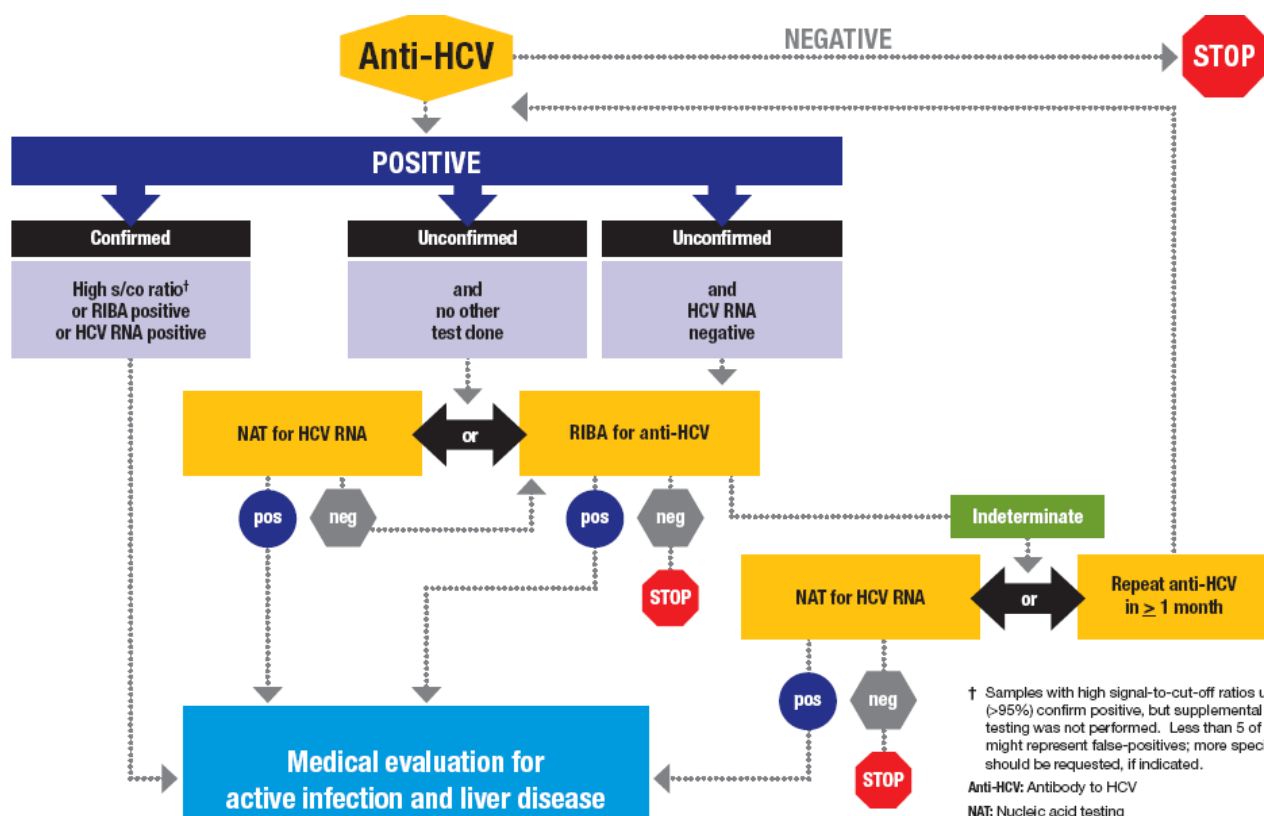


Figure 7. Stratégie de dépistage biologique de l'hépatite C proposée par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en 2009

Source : *Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C virus (HCV) infection testing for diagnosis 2009.* <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/hcv_flow.pdf> [consulté en 11/2009] (55).

Dans les considérations médicales des recommandations de l'USPSTF, les facteurs de risque d'infection et les tests en situation de dépistage étaient néanmoins envisagés. Le test EIA de détection des Ac anti-VHC de 3^e génération était recommandé en premier lieu. Malgré ses bonnes performances, en cas de résultat positif, un test de contrôle RIBA de 3^e génération devait être effectué.

Dans la recommandation de l'AASLD, la détection du VHC reposait sur :

- test EIA de 3^e génération ou CIA ;
- en cas de résultat positif, un test de détection de l'ARN du VHC.

Les tests RIBA étaient considérés comme disparaissant compte tenu de la spécificité des tests EIA de 3^e génération et de la diffusion des tests de détection de l'ARN du VHC.

► Royaume-Uni

Au Royaume Uni, le *National Screening Committee* (NSC), en 2006 (recommandation toujours en vigueur sur le site Internet), ne recommandait pas le dépistage de l'hépatite C chez l'adulte (ni même chez la femme enceinte) et celui-ci ne devait pas être introduit dans les centres de traitement des maladies génito-urinaires (56). Cette recommandation, datant de juillet 2006, est en cours de révision puisqu'un rapport d'évaluation sur le dépistage de l'hépatite C pour les usagers de drogues intraveineuses a fait l'objet d'une consultation publique sur le site du NSC entre le 2 septembre et le 1^{er} décembre 2009 (57).

En revanche, le *Department of Health* recommandait qu'au sein du *National Health Service* (NHS), les médecins de premier recours proposent le dépistage ciblé du VHC aux personnes à risque (recommandation en vigueur sur le site Internet) (58,59).

Dans la recommandation de la société savante *British Association for Sexual Health and HIV*, publiée en 2006, sur le dépistage/diagnostic de plusieurs infections sexuellement transmissibles, le dépistage de l'hépatite C était recommandé chez les personnes à risque (44).

La stratégie de dépistage proposé par le *Department of Health* était la suivante :

- Ac anti-VHC ;
- en cas de résultat négatif, pas de test supplémentaire sauf si suspicion d'infection récente (datant de moins de 3 mois) ;
- en cas de résultat positif, un test de confirmation sur un second prélèvement était nécessaire par une nouvelle sérologie et un test de détection de l'ARN du VHC devait être réalisé ;
- en cas de résultat positif, le patient devait être adressé à un spécialiste pour un bilan diagnostique complémentaire ;
- en cas de résultat négatif, un second test de détection de l'ARN du VHC était nécessaire 4 à 6 semaines plus tard.

La stratégie de dépistage proposée par la *British Association for Sexual Health and HIV* était sensiblement la même que celui du *Department of Health* :

- Ac anti-VHC (EIA 2^e ou 3^e génération) ;
- si Ac anti-VHC négatif, pas besoin de test supplémentaire sauf si suspicion d'infection récente ;
- si test positif, test de contrôle (autre test EIA ou RIBA ou directement par test de détection ARN VHC) ;
- test de détection ARN VHC nécessaire si test de contrôle positif.

Un diagramme était proposé décrivant la stratégie dans son ensemble avec son interprétation (figure 8).

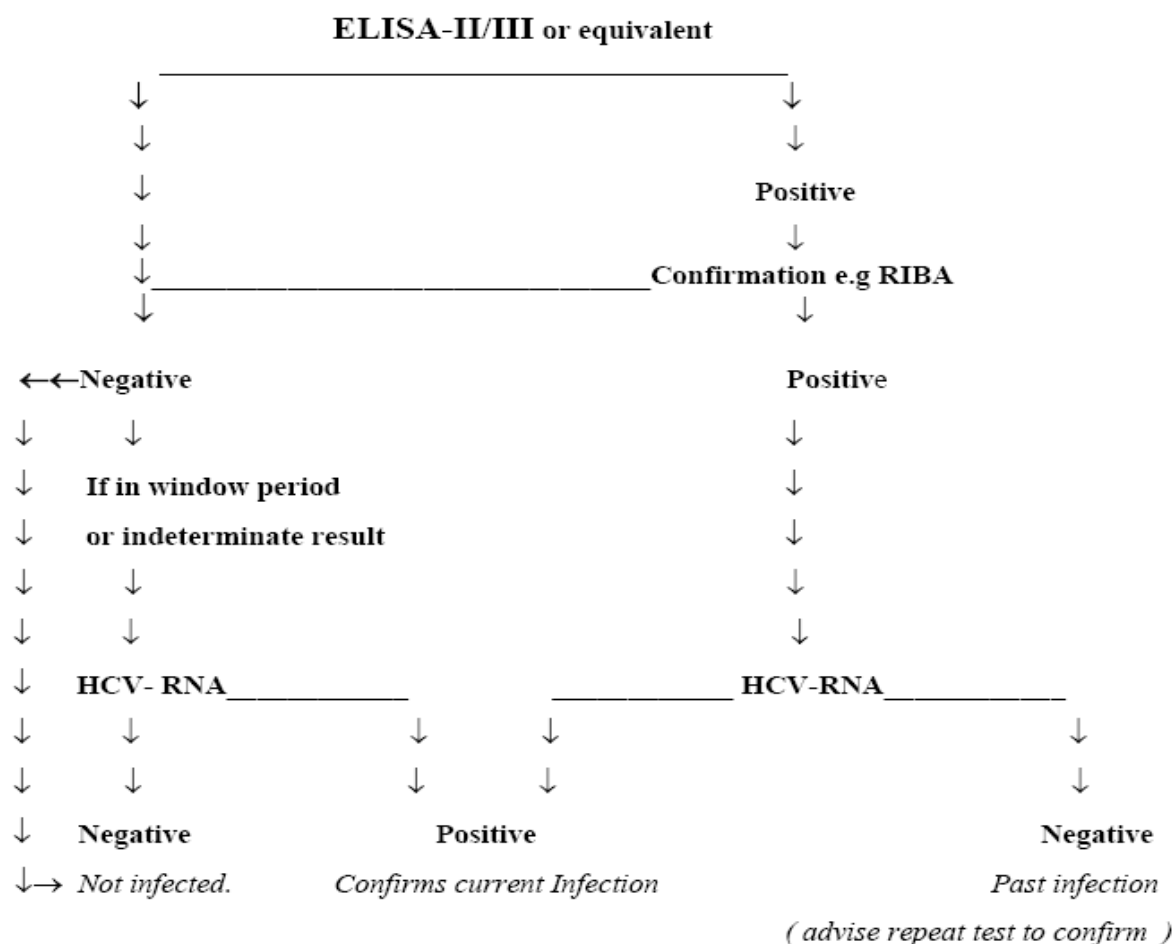
Flow chart for hepatitis C testing using antibody assay

Figure 8. Stratégie de dépistage biologique de l'hépatite C proposée par la *British Association for Sexual Health and HIV* en 2006

Source : *British Association for Sexual Health and HIV. Sexually transmitted infections: UK national screening and testing guidelines. London: BASHH; 2006 (44).*

► Italie

La seule recommandation disponible était une conférence de consensus nationale organisée à l'initiative de l'Institut national de la santé italien, publiée en 2006, traitant spécifiquement du dépistage de l'hépatite C (60). Cette conférence de consensus recommandait un dépistage ciblé des personnes à risque d'infection. Aucune recommandation n'était formulée concernant les tests de dépistage si ce n'est pour dire que les tests diagnostiques étaient nombreux et fiables (sensibilité et spécificité proches de 100 %).

► Belgique

En Belgique, la seule recommandation disponible, publiée en 2003 par la société savante *Belgian Association for the Study of the Liver*, portait sur la prévention, le dépistage et le traitement de l'hépatite C. Elle recommandait un dépistage ciblé des personnes à risque (61).

Le dépistage recommandé reposait sur :

- test de détection des Ac anti-VHC de type ELISA de 3^e génération ;
- en cas de résultat positif, un test de détection de l'ARN du VHC qualitatif était recommandé.

Le test RIBA était considéré comme inutile compte tenu des performances des tests ELISA de 3^e génération.

► Québec

Depuis août 1999, un programme d'intervention auprès des personnes infectées par l'hépatite C existe au Québec (62). En 1999, le ministère de la santé et des services sociaux a édité un document d'information à

l'intention des médecins sur la prise en charge de l'hépatite C (dépistage, diagnostic, prévention et traitement) dans lequel il recommandait un dépistage ciblé des personnes à risque.

Le dépistage recommandé reposait sur :

- Ac anti-VHC (test EIA fait en double sur un même échantillon) ;
- en cas de résultat positif, une confirmation au laboratoire de santé publique du Québec par deux nouveaux tests EIA et s'il y a lieu un test RIBA ;
- le test de détection de l'ARN du VHC (qualitatif) était réservé aux cas suivants :
 - nouveau-né d'une mère infectée par le VHC ;
 - personne immunosupprimée ou hémodialysée avec résultat négatif au test anti-VHC ;
 - résultat de sérologie indéterminé ;
 - sérologie négative avec possibilité de période de fenêtre.

► Région Asie – Pacifique

Une seule recommandation était disponible, publiée par la société savante *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* et portant sur l'ensemble de la prise en charge de l'hépatite C (diagnostic, prise en charge et traitement) (63).

Les modalités du dépistage et les groupes à risque n'étaient pas explicitement formalisés.

Les tests de détection du VHC recommandés étaient les suivants :

- Ac anti-VHC par EIA de 3^e ou 4^e génération ;
- si le ratio signal *cut-off* était suffisamment prédictif (S/CO ratio > 3 ou 4), résultat considéré comme positif dès le premier test ;
- sinon, il était recommandé d'effectuer un test de détection de l'ARN du VHC (test qualitatif) ou de réaliser un test EIA et un test de détection de l'ARN du VHC sur un second prélèvement à distance.

► Australie

En Australie, une politique nationale de diagnostic de l'hépatite C est mise en place depuis 2003 et a été révisée en 2007 (64).

Le dépistage était recommandé chez les populations à risque après évaluation individuelle du risque.

Les tests suivants étaient recommandés :

- Ac anti-VHC (test immunologique) ;
- en cas de résultat négatif, pas de test supplémentaire nécessaire pour conclure ;
- en cas de résultat positif, un test de confirmation était nécessaire (test immunologique différent). Si le test de confirmation était positif, la présence d'Ac était confirmée ;
- en cas de discordance, plusieurs possibilités :
 - test immunologique sur un second prélèvement à distance ;
 - test de détection ARN VHC sur un prélèvement dédié ;
- si le test de détection de l'ARN du VHC était positif, l'infection par le VHC était confirmée. Si résultat négatif, un nouveau dépistage à distance était nécessaire (test immunologique et/ou test de détection ARN VHC).

► Région Europe

En 2010, l'*International Union Against Sexually Transmitted Infections* (IUSTI) a publié une recommandation pour la région Europe, approuvée par le bureau Europe de l'OMS et traitant de la prise en charge de plusieurs maladies sexuellement transmissibles (actualisation d'une recommandation de 2001) (47,48).

Concernant l'hépatite C, l'IUSTI recommandait un dépistage ciblé des personnes à risque.

Les tests de dépistage recommandés étaient les suivants :

- Ac anti-VHC (test EIA, généralement ELISA). Avec les tests ELISA de 3^e génération (sensibilité et spécificité > 95 %), en cas de résultat positif, pas besoin de confirmation par RIBA ;
- en cas de résultat positif, la détection de l'ARN du VHC (*Reverse transcriptase-PCR* : RT-PCR) permettait de confirmer l'infection active ;
- l'hépatite chronique était confirmée par un test de détection de l'ARN du VHC positif 6 mois après un premier test positif ;
- les tests de détection de l'ARN du VHC étaient indiqués en cas de résultat douteux par la sérologie.

► **Recommandation internationale chez les patients ayant une maladie rénale chronique**

En 2008, l'*International Society of Nephrology* (ISN) a publié pour la première fois une recommandation pour l'amélioration globale de l'état de santé des patients ayant une maladie rénale (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes: KDIGO*) avec un volet sur le dépistage, le diagnostic et la prise en charge de l'hépatite C en cas de maladie rénale chronique (65).

Le dépistage était fortement recommandé chez les personnes en hémodialyse (entrée en hémodialyse et transfert d'un centre de dialyse à un autre) et chez les candidats à la greffe rénale.

Selon la prévalence faible ou élevée du VHC dans le centre d'hémodialyse, le dépistage était recommandé par un test EIA ou directement par une recherche de l'ARN du VHC (recommandation de niveau intermédiaire). En cas d'Ac anti-VHC positifs, la recherche de l'ARN du VHC était recommandée (recommandation de niveau intermédiaire).

En cas d'absence d'infection, le dépistage par un test EIA devait être renouvelé tous les 6 à 12 mois (recommandation de niveau intermédiaire).

7.4 Conclusion de l'analyse des recommandations internationales

Les recommandations ne répondent pas à toutes nos questions d'évaluation notamment la question de la justification du contrôle sur un second prélèvement en cas de dépistage du VHB positif.

Pour le VHB, souvent plusieurs stratégies de dépistage biologique sont admises et des dépistages séquentiels sur un même prélèvement sont régulièrement proposés : les trois marqueurs Ag HBs + Ac anti-HBs + Ac anti-HBc, algorithmes séquentiels avec soit l'Ag HBs en premier, soit les Ac anti-HBc en premier, soit encore Ag HBs + Ac anti-HBs.

En cas d'Ag HBs positif, aucune recommandation ne décrit de contrôle sur un second prélèvement. La plupart abordent directement le bilan diagnostique complémentaire.

Pour le VHC, le dépistage se fait par la recherche des Ac anti-VHC (par un test EIA de 3^e génération le plus souvent). En cas d'Ac anti-VHC positifs, la nécessité d'un test de contrôle n'est pas systématique dans les différentes recommandations. Plusieurs tests de contrôle semblent possibles : nouveau test EIA, test RIBA, détection de l'ARN du VHC.

8. Comparaison avantages/inconvénients et évaluation coût-efficacité des différentes stratégies biologiques possibles pour le dépistage de l'hépatite B

8.1 Introduction

Dans la mesure où le groupe de travail réuni par la HAS n'a pas validé l'algorithme de dépistage de l'hépatite B du groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C », une comparaison des avantages et des inconvénients des différentes stratégies biologiques possibles pour le dépistage de l'hépatite B a été réalisée, associée à une évaluation coût-efficacité comparant les stratégies biologiques identifiées.

Dans le respect des deux objectifs du dépistage de l'hépatite B énoncés précédemment (identifier les hépatites B chroniques et les sujets à risque n'ayant jamais eu de contact avec le VHB), chaque stratégie a été évaluée en termes d'adéquation de l'annonce du résultat du dépistage et de la prise en charge médicale de la personne au regard de son statut immunitaire par rapport à l'infection par le VHB.

Ainsi, la stratégie optimale devait permettre de discriminer les personnes à risque pour leur proposer la meilleure prise en charge médicale en fonction de leur statut immunitaire, prise en charge ni excessive en termes de consommation de ressources, ni excessive ou insuffisante en termes médicaux.

Par exemple, il pourrait être considéré comme non optimal (du point de vue médical et économique) de re-vacciner des personnes déjà vaccinées, voire infectées. De même, proposer un bilan biologique complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB à des personnes en cours de séro-conversion HBs ou à des personnes ayant une hépatite ancienne et guérie ou ne pas proposer de bilan de contrôle à distance de l'immunité à des personnes qui en auraient besoin.

8.2 Méthode

L'analyse coût-efficacité a été réalisée dans le service évaluation économique et santé publique grâce aux données disponibles dans l'enquête de prévalence de l'hépatite B 2004 de l'InVS (6).

Six stratégies biologiques pour le dépistage de l'hépatite B ont été comparées :

- stratégie 1 proposée par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C », dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc et si résultat positif : Ag HBs et Ac anti-HBs ;
- stratégie 2 bilan pré vaccinal des recommandations Anaes de 2001 (12) et Andem de 1995 (13) : Ac anti-HBc + Ag HBs ;
- stratégie 3 les trois marqueurs d'emblée : Ac anti-HBc + Ag HBs + Ac anti-HBs ;
- stratégie 4 contrôle avant vaccination de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) : Ac anti-HBc + Ac anti-HBs (acte 4713) ;
- stratégie 5 recherche de l'Ag HBs et des Ac anti-HBs ;
- stratégie 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs et si résultat négatif : Ac anti-HBc et Ac anti-HBs.

En l'absence de remise en question des populations cibles du dépistage de l'hépatite B telles que proposées par l'Inpes dans ses documents de synthèse (2), les différentes populations cibles du dépistage ont été identifiées dans l'enquête de prévalence de l'InVS à partir des facteurs de risque décrits comme suit dans l'enquête :

- personnes ayant des partenaires sexuels occasionnels au cours des 12 derniers mois ;
- personnes originaires de pays de moyenne endémie ;
- personnes originaires de pays de forte endémie ;
- séjour (> 3 mois) dans les pays de moyenne endémie ;
- séjour (> 3 mois) dans les pays de forte endémie ;
- personnes ayant connaissance qu'un proche est porteur chronique de l'antigène HBs ;
- séjour en institution psychiatrique (et sanitaire ou sociale) ;
- usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV) ;
- usagers de drogues par voie intranasale ;
- personnes hémophiles ;
- personnes en dialyse chronique ;

- personnes greffées ;
- personnes adeptes du tatouage ;
- personnes adeptes du *piercing*.

À la demande de la HAS, l'InVS a effectué une analyse spécifique en mai 2010 de la base de données de son enquête pour fournir les données de statut immunitaire des personnes par rapport à l'infection par le VHB dans les différentes populations cibles et dans l'échantillon d'ensemble des personnes à risque. Le statut immunitaire était obtenu à partir de la combinaison des trois marqueurs du VHB mesurés dans l'enquête (Ac anti-HBc, Ag HBs, Ac anti-HBs). La prévalence des ces différentes combinaisons dans les différentes populations cibles a été redressée pour tenir compte du plan de sondage complexe de l'enquête. Dans les populations cibles de l'enquête de l'InVS, une même personne pouvait figurer dans plusieurs populations si elle présentait plusieurs facteurs de risque. En revanche, l'échantillon d'ensemble des personnes à risque est bien constitué de l'ensemble des personnes présentant au moins un facteur de risque sans doublons des personnes qui présentent plusieurs facteurs de risque.

L'annexe 5 présente ces prévalences dans l'échantillon d'ensemble des personnes à risque.

Les effectifs des personnes hémophiles, en dialyse chronique et des personnes greffées étaient trop faibles pour pouvoir être analysés et ont été exclus de l'évaluation (n = 32, n = 11, n = 47 respectivement).

L'analyse coût-efficacité a été réalisée sur des cohortes de 100 personnes représentatives de l'ensemble des personnes à risque ainsi que de chaque population cible séparément.

► Estimation de l'efficacité des stratégies biologiques pour le dépistage de l'hépatite B

L'efficacité a été jugée en termes d'adéquation de la prise en charge médicale (annonce du résultat du dépistage et prise en charge) en regard du statut immunitaire de la personne par rapport à l'infection par le VHB. L'adéquation de la prise en charge médicale a été classée en deux modalités : personne bien orientée / mal orientée. Le critère d'efficacité était donc la proportion de personnes bien orientées au sein de la population cible.

La date de point (fin de suivi) pour estimer l'efficacité des stratégies a été fixée à l'issue de la première décision médicale faisant suite à l'annonce du résultat du dépistage, à savoir : vaccination, bilan biologique complémentaire pour préciser l'intensité de la répllication du VHB, contrôle à distance de l'immunité dans certaines situations particulières.

Il n'était pas nécessaire de considérer un critère de jugement différent ni un horizon temporel plus long car au-delà de la date de point choisie, les stratégies ne différaient pas en matière de prises en charge médicales possibles (définies en fonction du statut immunitaire de la personne dépistée). Ainsi, un état de santé tel que la cirrhose ou le carcinome hépato-cellulaire n'aurait différé d'une stratégie de dépistage à l'autre (en proportion) que du fait d'une plus ou moins bonne annonce à la personne de son statut immunitaire, c'est-à-dire d'une plus ou moins bonne orientation de la personne dans les différentes prises en charge médicales possibles (qui est le critère de jugement retenu). De plus, au-delà de la date de point retenue, les différentes prises en charge médicales possibles ne nécessitant pas de renouveler le dépistage, même en cas de persistance d'exposition aux risques, le dépistage s'arrête donc bien à cette date.

La prise en charge médicale à la suite du dépistage, utilisée pour l'analyse coût-efficacité et limitée à l'horizon temporel décrit ci-dessus, a été définie à partir des recommandations de l'Anaes sur le diagnostic et le suivi virologiques des hépatites virales de 2001 (12), du document de synthèse sur la prévention de l'hépatite B de l'Inpes de 2005 (2) et complétée à dire d'experts (groupe de travail) pour la prise en charge à la suite de certains résultats non décrits dans les recommandations (tableau 3).

Tableau 3. Prise en charge médicale suite au dépistage de l'hépatite B en fonction du statut immunitaire de la personne dépistée

Cette prise en charge a été définie dans l'objectif de l'analyse coût-efficacité et ne contient pas l'ensemble des interprétations possibles des différentes combinaisons de marqueurs. La prise en charge relève pour beaucoup des dires d'experts et devra faire l'objet d'une évaluation et de recommandations ultérieures

Profil biologique	Interprétation du statut immunitaire	Prise en charge médicale	Source
Ac anti-HBc- Ag HBs- Ac anti-HBs-	Absence de contact avec le virus	Vaccination	-
Ac anti-HBc- Ag HBs- Ac anti-HBs+	Personne vaccinée	-	-
Ac anti-HBc+ Ag HBs- Ac anti-HBs+	Hépatite B guérie	-	Inpes*
Ac anti-HBc+ Ag HBs- Ac anti-HBs-	Hépatite B ancienne et guérison probable (Ac anti-HBs ont disparu) ou hépatite B en cours de guérison probable (les Ac anti-HBs vont apparaître)	Contrôle à distance (3 mois) par Ac anti-HBc, Ag HBs, Ac anti-HBs	Dire d'experts
Ac anti-HBc- Ag HBs+ Ac anti-HBs-	Hépatite aiguë B récente probable avant apparition des Ac anti-HBc (infection récente)	Contrôle à distance (3 mois) par Ac anti-HBc, Ag HBs, Ac anti-HBs	Dire d'experts
Ac anti-HBc+ Ag HBs+ Ac anti-HBs-	Hépatite B en cours (aiguë ou chronique)	Détermination quantitative de l'ADN du VHB, Ag HBe, Ac anti-HBe, ALAT, Ac anti-VHD	Anaes† Dire d'experts
Ac anti-HBc+ AgHBs+ Ac anti-HBs+	Séroconversion HBs en cours probable	Contrôle à distance (3 mois) par Ac anti-HBc, Ag HBs, Ac anti-HBs	Dire d'experts

- * Inpes : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (2)
- † Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (12)

Trois remarques liminaires concernant l'interprétation du statut immunitaire décrite par la combinaison des trois marqueurs du VHB :

1) Aucune stratégie proposée ne permet de différencier l'hépatite B aiguë de l'hépatite B chronique sur la base de ces trois marqueurs biologiques. L'interprétation du profil biologique Ac anti-HBc+, Ag HBs+, Ac anti-HBs- est « hépatite B en cours (aiguë ou chronique) ». Pourtant, la recommandation du bilan biologique ultérieur n'est pas la même en fonction des deux situations selon la recommandation de l'Anaes de 2001 (12).

D'après cette recommandation, le diagnostic d'hépatite B aiguë repose sur la présence de l'Ag HBs et d'IgM anti-HBc. En cas de première découverte d'Ag HBs, les IgM anti-HBc doivent être recherchées : leur absence affirme l'infection chronique. En revanche leur présence n'écarte pas totalement le diagnostic d'infection chronique (avis d'experts de la recommandation Anaes 2001).

La recherche de l'ADN du VHB et de l'Ag HBe n'est pas utile en première intention pour le diagnostic de l'hépatite aiguë B (avis d'experts de la recommandation Anaes 2001).

Le bilan virologique préthérapeutique d'une hépatite B chronique comprend la détermination quantitative de l'ADN du VHB, de l'Ag HBe et des Ac anti-HBe. Le principal critère virologique d'éligibilité à un traitement repose sur la détection de l'ADN du VHB (recommandation de grade 4 de la recommandation Anaes 2001).

2) Aucune stratégie proposée ne permet de différencier les hépatites B anciennes et guéries avec disparition des Ac anti-HBs des possibles mais exceptionnelles hépatites B occultes² et mutants de l'Ag HBs³ (pour

² Infection B occulte : infection B chronique caractérisée par un Ag HBs indétectable mais un ADN viral sérique généralement faible.

certaines dispositifs de diagnostic commercialisés) (même profil biologique : Ac anti-HBc+, Ag HBs-, Ac anti-HBs-).

3) Les rares hépatites B chroniques avec présence d'Ac anti-HBs ne seront pas différenciées des séroconversions HBs en cours (même profil biologique : Ac anti-HBc+, Ag HBs+, Ac anti-HBs+).

Le statut immunitaire de la personne a été déterminé à partir du résultat des trois marqueurs biologiques du VHB lorsque le bilan complet était disponible dans l'enquête de prévalence de l'InVS⁴. En effet, tous les individus enquêtés ont eu un dosage de l'Ac anti-HBc et de l'Ag HBs. Seul un petit nombre a eu en plus l'Ac anti-HBs (n = 1 510/10 522, soit 14 % de l'ensemble des personnes à risque au sein des populations cibles du dépistage). Nous avons donc établi et confirmé avec le groupe de travail une règle de décision lorsque l'Ac anti-HBs manquait dans le bilan (tableau 4).

³ Des mutations du gène S codant pour la protéine virale d'enveloppe peuvent être à l'origine de l'absence de détection de l'Ag HBs par certains dispositifs de diagnostic commercialisés.

⁴ Initialement le protocole de l'enquête de prévalence de l'InVS prévoyait que tous les centres d'examen de santé (CES) participants recherchent les Ac anti-HBc et, seulement chez les individus présentant un résultat positif, recherchent l'Ag HBs. Enfin, la recherche des Ac anti-HBs était prévue pour ceux ayant des Ac anti-HBc positifs et un Ag HBs négatif. Or, tous les CES ont recherché les AC anti-HBc et l'Ag HBs chez tous les sujets participant à l'enquête. Certains ont recherché également systématiquement les Ac anti-HBs.

Tableau 4. Règle de décision concernant le statut immunitaire des sujets qui ne disposaient pas du résultat de l'Ac anti-HBs dans l'enquête de prévalence de l'INVS

Ac anti-HBc	Ag HBs	Ac anti-HBs	Effectif (échantillon d'ensemble des individus à risque)	Statut immunitaire
-	-	?	8 919	Répartition entre sujets vaccinés et sujets n'ayant jamais eu de contact avec le virus en fonction de la proportion déclarée de vaccination dans la population cible considérée. En l'absence de cette donnée, la proportion déclarée de vaccination de la population générale a été appliquée
+	-	?	5	Considérés comme des hépatites guéries. Dans l'échantillon d'ensemble des individus à risque, les sujets + - + étaient beaucoup plus nombreux que les sujets + - - donc les sujets + - ? ont été considérés comme + - + Les sujets étaient considérés comme correctement orientés s'ils étaient dans la case « hépatite B guérie »
-	+	?	1	Ce sujet était considéré comme ayant une hépatite aiguë B récente avant apparition des Ac anti-HBc (- + -) car la combinaison - + + est <i>a priori</i> négligeable. Il était considéré comme bien orienté s'il était classé dans cette case
+	+	?	87	Considérés comme des hépatites B en cours (aiguës ou chroniques) (+ + -) plutôt que comme des séroconversions HBs en cours (+ + +) et étaient considérés comme correctement orientés s'ils étaient classés dans la case « hépatite B en cours (aiguë ou chronique) »

► Estimation des coûts

Les coûts des différentes stratégies ont été estimés du point de vue de l'ensemble des financeurs, c'est-à-dire de l'Assurance maladie et du patient (reste à charge), à partir des tarifs des tables de remboursement par l'Assurance maladie (NABM, CCAM, base des médicaments et informations tarifaires).

Le périmètre des coûts a été limité aux coûts directs médicaux (coûts des tests de dépistage et coûts de la vaccination ou du bilan complémentaire pour préciser l'intensité de la répllication du VHB ou du contrôle à distance de l'immunité).

L'horizon temporel a été limité aux mêmes dates de fin de suivi que celles utilisées pour juger de l'efficacité.

Les coûts unitaires étaient des coûts standards extraits des tarifs de l'Assurance maladie (tableau 5).

Le coût des stratégies biologiques était calculé en faisant la somme des tarifs unitaires des tests qui les composent.

Tableau 5. Coûts unitaires utilisés dans l'évaluation coût-efficacité des différentes stratégies biologiques possibles pour le dépistage de l'hépatite B

Ressource consommée	Tarif (€) 1 B = 0,27 €*	Taux de rembourse- ment par l'Assurance maladie	Source
Ac anti-HBc	18,9	60 %	Table nationale de codage de biologie sur Ameli.fr (taux de remboursement) (consulté le 15/02/2010, mise à jour 22/01/2009)
Ag HBs	17,55	60 %	Id
Ac anti-HBs	18,9	60 %	Id
Prélèvement	3,78	60 %	Id
Vaccin GenHevac B Pasteur (Sanofi Pasteur MSD) ou Vaccin ENGERIX B (Laboratoire GlaxoSmithKline) (1dose)	18,56	65 %	e-vidal (consulté le 23/02/2010)
HBVAXPRO (Sanofi Pasteur MSD) (1dose)	17,65	65 %	Id
Ag HBe	18,9	60 %	Table nationale de codage de biologie sur Ameli.fr (taux de remboursement) (consulté le 15/02/2010, mise à jour 22/01/2009)
Ac anti-HBe	18,9	60 %	Id
Génome viral (hybridation moléculaire)	40,5	60 %	Id
Ac anti-VHD	18,9	60 %	Id
Transaminases (ALAT)	2,7	60 %	Id
Consultation médicale	22	70 %	Ameli.fr (consultation en métropole dans le cadre du parcours de soins) (consulté le 15/02/2010, tarif conventionnel à compter du 1er juillet 2007)

▪ *Ameli.fr consulté le 15/02/2010, tarif conventionnel à compter du 5 juillet 2002

Ainsi, vacciner une personne coûtait 121,68 € (3 doses de vaccin avec GenHevacB et 3 consultations médicales) dont 82,4 € à la charge de l'Assurance maladie, un bilan complémentaire pour préciser l'intensité de la répllication du VHB coûtait 103,68 € (dont 60,2 € à la charge de l'Assurance maladie) et un contrôle à distance de l'immunité coûtait 59,13 € (dont 35,48 € à la charge de l'Assurance maladie).

► Cas de base de l'analyse coût-efficacité

Le cas de base de l'analyse coût-efficacité a été défini comme suit :

- cohorte fictive de 100 personnes représentative de la population cible ;
- horizon temporel fixé à l'issue de la première décision médicale faisant suite à l'annonce du résultat du dépistage ;
- application de la prise en charge médicale décrite dans le tableau 3 ;
- application des règles de décision pour les sujets qui ne disposaient pas du résultat de l'Ac anti-HBs dans l'enquête de prévalence de l'Invs (décrite dans le tableau 4) notamment utilisation de la proportion déclarée de vaccination dans la population cible considérée chez les sujets Ac anti-HBc-, Ag HBs+, Ac anti-HBs ? ;
- 1 B = 0,27 € (Ameli.fr consulté le 15/02/2010, tarif conventionnel à compter du 5 juillet 2002) ;
- utilisation du coût de la dose de vaccin le plus élevé (18,56 € plutôt que 17,65 €).

8.3 Résultats

Les résultats d'efficacité, de coûts, et les ratios coût-efficacité pour l'ensemble des personnes à risque et par population cible sont présentés en annexe 6. Une représentation graphique est associée aux tableaux de résultats.

► Comparaison avantages/inconvénients des différentes stratégies biologiques pour le dépistage de l'hépatite B

Les stratégies sont présentées avec les résultats du dépistage annoncés à la personne tels qu'ils ont été utilisés dans l'analyse coût-efficacité.

Les avantages et les inconvénients sont présentés dans un tableau à la suite.

Stratégie 1 proposée par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C », dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc

Ac anti-HBc	-	+
Interprétation du résultat	absence de contact avec le virus	existence d'un contact avec le virus

Ag HBs	-	-	+	+
Ac anti-HBs	+	-	-	+
Interprétation du résultat	immunisation / hépatite B guérie	hépatite B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs OU hépatite B en cours de guérison	portage chronique / hépatite B en cours (aiguë ou chronique)	séroconversion HBs en cours

Avantages	Inconvénients
dépistage séquentiel qui ne propose l'Ag HBs et les Ac anti-HBs qu'aux personnes qui ont eu un contact avec le virus. On évite deux tests chez les sujets n'ayant jamais eu de contact avec le virus (50 % et plus selon les populations cibles). On isole bien les hépatites B en cours (aiguës ou chroniques) (objectif du dépistage) à qui on peut proposer le bilan virologique complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB. On isole bien les hépatites B guéries et même les hépatites B anciennes et guéries avec disparition des Ac anti-HBs ou les hépatites en cours de guérison (à la nuance près concernant les hépatites B occultes et les mutants de l'Ag HBs). On isole bien les séroconversions HBs en cours à qui on peut proposer un contrôle à distance de l'immunité (pour vérifier la disparition de l'Ag HBs).	Les sujets déjà vaccinés ET les hépatites B aiguës récentes avant apparition des Ac anti-HBc ne sont pas différenciés des sujets n'ayant jamais eu de contact avec le virus (objectif du dépistage). Toutes ces personnes pourraient être vaccinées ou revaccinées. Erreur d'annonce aux personnes ayant une hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc source d'une perte de chance potentielle : la personne se croira à tort protégée contre le virus et ignorera son hépatite B aiguë et son risque de transmission du virus. Or, 5 à 10 % des cas risquent d'évoluer vers une hépatite B chronique qui, si elle reste asymptomatique, évoluera à son tour vers la cirrhose hépatique dans 20 % des cas. Ces personnes ne pourront pas adopter les comportements de prévention pour limiter les risques de transmission du virus à l'entourage. Situation rare : 0 % sur l'ensemble des individus à risque dans l'enquête de l'InVS de 2004. Erreur d'annonce et vaccination inutile des sujets déjà vaccinés concernant 20 à 39 % des personnes selon les populations à risque de l'enquête de l'InVS de 2004. Coût de la vaccination inutile et balance bénéfice-risque à prendre en considération pour les sujets déjà vaccinés. Rares cas de faux négatifs Ac anti-HBc et les sujets seront vaccinés. Le caractère séquentiel de ce dépistage nécessite une gestion manuelle des nombreux prélèvements sanguins qui auront un résultat d'Ac anti-HBc positif pour lesquels deux tests supplémentaires sont nécessaires.

Stratégie 2 Ac anti-HBc + Ag HBs bilan pré vaccinal des recommandations Anaes de 2001 (12) et Andem de 1995 (13)

Ac anti-HBc	-	-	+	+
Ag HBs	-	+	-	+
Interprétation du résultat	absence de contact avec le virus	hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc	hépatite B guérie	hépatite B en cours (aiguë ou chronique)

Avantages	Inconvénients
On isole bien les hépatites B aiguës récentes avant apparition des Ac anti-HBc à qui on peut proposer un contrôle de l'immunité à distance (pour vérifier l'apparition des Ac anti-HBc). Les hépatites B chroniques avec présence d'Ac anti-HBs (situation rare), dont le profil biologique est plutôt caractéristique de la séroconversion HBs en cours, seront bien identifiées puisque ces personnes sont considérées comme des hépatites B en cours (voir ci-contre).	Les sujets déjà vaccinés ne sont pas différenciés des sujets n'ayant jamais eu de contact avec le virus. Ces personnes pourraient être revaccinées. Erreur d'annonce et vaccination inutile concernant 20 à 39 % des personnes selon les différentes populations à risque de l'enquête de l'InVS de 2004. Coût de la vaccination inutile et balance bénéfice-risque à prendre en considération pour les sujets déjà vaccinés. Les séroconversions HBs en cours ne sont pas différenciées des hépatites B en cours (aiguës ou chroniques). Ces personnes, considérées à tort comme des hépatites en cours, pourraient avoir un bilan biologique complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB à la place d'un contrôle à distance de l'immunité (pour vérifier la disparition de l'Ag HBs). Cependant ce bilan complémentaire permettra de correctement réorienter ces personnes. Erreur d'annonce source d'anxiété possible. Situation rare : 0 % sur l'ensemble des individus à risque dans l'enquête de l'InVS de 2004. Coût de bilan biologique complémentaire inutile. Les hépatites B anciennes et guéries avec disparition des Ac anti-HBs et les hépatites B en cours de guérison, voire les hépatites B occultes ou les mutants de l'Ag HBs ne sont pas différenciés hépatites B guéries. Toutes ces personnes, considérées à tort comme des hépatites guéries, ne pourront pas avoir de contrôle à distance de l'immunité (persistance du profil avec Ac anti-HBs négatifs ou apparition des Ac anti-HBs). Erreur d'annonce aux personnes ayant une hépatite B occulte ou un mutant de l'Ag HBs source d'une perte de chance potentielle. Ces deux dernières situations sont exceptionnelles et leur prévalence était non quantifiable dans l'enquête de l'InVS de 2004.

- Remarque : avec deux tests pour deux marqueurs différents du VHB, on peut considérer que l'on n'a plus de risque de faux négatifs comme rencontrés dans l'algorithme précédent.

Stratégie 3 Recherche des trois marqueurs d'emblée : Ac anti-HBc + Ag HBs + Ac anti-HBs

Ac anti-HBc	-	-	-	+	+	+	+	-
Ag HBs	-	+	+	+	+	-	-	-
Ac anti-HBs	-	-	+	-	+	-	+	+
interprétation du résultat	absence de contact avec virus	hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc	profil négligeable	hépatite B en cours (aiguë ou chronique)	séroconversion HBs en cours	hépatite B ancienne et guérie avec disp Ac anti-HBs OU hépatite B en cours de guérison	hép B guéries	personnes vaccinées

Avantages

Inconvénients

On isole bien les sujets n'ayant jamais eu de contact avec le virus et les hépatites B en cours (aiguës ou chroniques) (objectifs du dépistage).

On isole bien les sujets vaccinés, les hépatites B aiguës récentes avant apparition des Ac anti-HBc, les séroconversions HBs en cours, les hépatites B guéries, les hépatites B anciennes et guéries et les hépatites B en cours de guérison (à la nuance près concernant les hépatites B occultes et les mutants de l'Ag HBs pour certains dispositifs de diagnostic commercialisés).

Aucune erreur d'annonce aux personnes.

Aucune ressource consommée inutilement.

Stratégie applicable autant en situation de dépistage qu'en situation de diagnostic.

Stratégie 4 Ac anti-HBc + Ac anti-HBs : contrôle avant vaccination proposé dans la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) (acte 4713)

Ac anti-HBc	-	+	+	-
Ac anti-HBs	-	-	+	+
interprétation du résultat	absence de contact avec virus	hépatite B en cours (aiguë ou chronique)	hépatite B guérie	personnes vaccinées

Avantages	Inconvénients
On isole bien les sujets vaccinés. Les hépatites B occultes et les mutants de l'Ag HBs dont le profil biologique est plutôt caractéristique de l'hépatite B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs seront bien identifiés puisque ces personnes sont considérées comme des hépatites B en cours (voir ci-contre).	Les hépatites B aiguës récentes avant apparition des Ac anti-HBc ne sont pas différenciés des sujets n'ayant jamais eu de contact avec le virus. Erreur d'annonce source d'une perte de chance potentielle : la personne se croira à tort protégée contre le virus et ignorera son hépatite B aiguë et son risque de transmission du virus. Or, 5 à 10 % des cas risquent d'évoluer vers une hépatite B chronique qui, si elle reste asymptomatique, évoluera à son tour vers la cirrhose hépatique dans 20 % des cas. Ces personnes ne pourront pas adopter les comportements de prévention pour limiter les risques de transmission du virus à l'entourage. Situation rare : 0 % sur l'ensemble des individus à risque dans l'enquête de l'InVS de 2004. Les hépatites B anciennes et guéries avec disparition des Ac anti-HBs et les hépatites B en cours de guérison ne sont pas différenciées des hépatites B en cours (aiguës ou chroniques). L'ensemble de ces personnes, considéré à tort comme des hépatites en cours, pourrait avoir un bilan biologique complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB à la place d'un contrôle à distance de l'immunité (pour vérifier la persistance du profil avec Ac anti-HBs négatifs ou l'apparition des Ac anti-HBs). Cependant ce bilan complémentaire permettra de correctement réorienter ces personnes. Erreur d'annonce source d'anxiété possible. Erreur d'annonce concernant 1,2 à 26 % des personnes selon les différentes populations à risque de l'enquête de l'InVS de 2004. Coût du bilan biologique complémentaire inutile réalisé à la place du contrôle à distance de l'immunité.

Avantages	Inconvénients
	Les séroconversions HBs en cours (et les rares hépatites B chroniques avec présence d'Ac anti-HBs) ne seront pas différenciées des hépatites B guéries. Ces personnes ne pourront pas avoir de contrôle à distance de l'immunité (pour vérifier la disparition de Ag HBs). Erreur d'annonce par anticipation probable. Situation rare : 0 % sur l'ensemble des individus à risque dans l'enquête de l'InVS de 2004. Erreur d'annonce source d'une perte de chance potentielle pour les rares hépatites B chroniques avec présence d'Ac anti-HBs alors que ces personnes se croiront guéries. Situation rare dont la prévalence était non quantifiable dans l'enquête de l'InVS de 2004.

Stratégie 5 Ag HBs + Ac anti-HBs

Ag HBs	-	+	-	+
Ac anti-HBs	-	-	+	+
interprétation du résultat	pas de contact avec virus	hépatite B active (aiguë ou chronique)	hépatite B guérie/personnes vaccinées	séroconversion HBs en cours

Avantages	Inconvénients
On isole bien les séroconversions HBs en cours à qui on peut proposer un contrôle à distance de l'immunité (pour vérifier la disparition de l'Ag HBs).	Les hépatites B anciennes et guéries avec disparition des Ac anti-HBs et les hépatites B en cours de guérison, voire les hépatites B occultes ou les mutants de l'Ag HBs ne sont pas différenciés des sujets n'ayant jamais eu de contact avec le virus. Toutes ces personnes pourraient être vaccinées. Erreur d'annonce source d'une perte de chance potentielle pour les hépatites B occultes ou les mutants de l'Ag HBs mais aussi pour les personnes ayant une hépatite B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs car une réactivation reste possible dans certaines circonstances (immunodépression sévère) alors que ces personnes se croiront vaccinées. Erreur d'annonce concernant 1,2 à 26 % des personnes selon les différentes populations à risque de l'enquête de l'InVS de 2004. Les situations d'hépatite B occulte ou de mutant de l'Ag HBs sont exceptionnelles et leur prévalence était non quantifiable dans l'enquête de l'InVS de 2004. Coût de la vaccination inutile. Les hépatites B aiguës récentes avant apparition des Ac anti-HBc ne sont pas différenciées des hépatites B en cours (aiguës ou chroniques). Ces personnes, considérées à tort comme des hépatites en cours pourraient avoir un bilan virologique complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB à la place d'un contrôle à distance de l'immunité (pour vérifier l'apparition des Ac anti-HBc). Cependant ce bilan complémentaire permettra de correctement réorienter ces personnes. Situation rare : 0 % sur l'ensemble des individus à risque dans l'enquête de l'InVS de 2004. Coût du bilan biologique complémentaire inutile réalisé à la place du contrôle à distance de l'immunité.

Remarque : on ne différencie pas les personnes vaccinées et les hépatites B guéries mais dans l'une ou l'autre situation, la prise en charge est la même (pas d'intervention) et la réponse devant ce résultat pourrait être « sujet immunisé ».

Stratégie 6 Dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs

Ag HBs	-				+
interprétation du résultat	absence de infection				infection B en cours
Ac anti-HBc	-	-	+	+	
Ac anti-HBs	-	+	+	-	
interprétation du résultat	absence de contact avec virus	personnes vaccinées	hépatite B guérie	hépatite B ancienne et guérie avec disp Ac anti-HBs OU hépatite B en cours de guérison	

Avantages	Inconvénients
On isole bien les sujets n'ayant jamais eu de contact avec le virus. On isole bien les sujets vaccinés, les hépatites B guéries, les hépatites B anciennes et guéries et les hépatites B en cours de guérison (à la nuance près concernant les hépatites B occultes et les mutants de l'Ag HBs pour certains dispositifs de diagnostic commercialisés). Les hépatites B chroniques avec présence d'Ac anti-HBs (situation exceptionnelle), dont le profil biologique est plutôt caractéristique de la séroconversion HBs en cours, seront bien identifiées puisque ces personnes sont considérées comme des hépatites B en cours (voir ci-contre).	Les hépatites B aiguës récentes avant apparition des Ac anti-HBc ni des séroconversions HBs en cours ne sont pas différenciées des hépatites B en cours (aiguës ou chroniques). Ces personnes sont pourraient avoir un bilan virologique complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB à la place d'un contrôle à distance de l'immunité (pour vérifier l'apparition des Ac anti-HBc ou la disparition de l'Ag HBs). Cependant ce bilan complémentaire permettra de correctement réorienter ces personnes. Erreur d'annonce source d'anxiété possible. Situations rares: 0 % sur l'ensemble des individus à risque dans les deux cas dans l'enquête de l'InVS de 2004. Coût du bilan biologique complémentaire inutile réalisé à la place du contrôle à distance de l'immunité. Le caractère séquentiel de ce dépistage nécessite une gestion manuelle des nombreux prélèvements sanguins qui auront un résultat d'Ag HBs négatif pour lesquels deux tests supplémentaires sont nécessaires.

Avec cet algorithme, les trois marqueurs sont recherchés chez plus de 99 % des personnes à risque.

Les résultats d'efficacité, de coûts, et les ratios coût/efficacité pour l'ensemble des personnes à risque et par population cible sont présentés en annexe 6. Une représentation graphique du plan coût-efficacité complète les résultats pour l'échantillon d'ensemble des personnes à risque. La part respective des coûts supportée par l'Assurance maladie et les ménages est également présentée pour l'échantillon d'ensemble des personnes à risque.

► Efficacité des stratégies de dépistage

Au regard des deux objectifs du dépistage, aucune stratégie n'orientait mal les sujets ayant une hépatite B chronique et les sujets n'ayant jamais eu de contact avec le VHB. Il n'y a donc pas de perte de chance pour ces personnes, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de risque qu'une personne ayant une hépatite B chronique passe inaperçue ni qu'une personne n'ayant jamais eu de contact avec le VHB n'ait pas la possibilité de se faire vacciner.

La différence d'efficacité entre les stratégies résultait de leur capacité conduisant à ne pas vacciner des personnes qui n'en avaient pas besoin, à ne pas proposer de bilan d'hépatite B chronique à des personnes qui n'en avaient pas besoin et à proposer un contrôle de l'immunité à distance aux sujets qui en avaient réellement besoin. Les causes d'erreur d'orientation des stratégies de dépistage biologique, les personnes concernées et leur proportion dans l'enquête de prévalence de l'InVS (2004) sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6. Erreurs d'orientation des stratégies de dépistage biologique (personnes concernées et proportion dans les différentes populations à risque de l'enquête de prévalence l'InVS*)

Stratégie	Vaccination à tort	Bilan d'hépatite B active à tort	Pas de contrôle à distance de l'immunité alors que la personne en avait besoin
Stratégie 1 Dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc personnes concernées	OUI (entre 20 et 39 % selon pop. cible) [†] Personnes déjà vaccinées Hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc	-	OUI (0 % sur l'ensemble des individus à risque) Hépatite B aiguë avant apparition des Ac anti-HBc
Stratégie 2 Ac anti-HBc + Ag HBs (Anaes 2001) personnes concernées	OUI (entre 20 et 39 % selon pop. cible) Personnes déjà vaccinées	OUI (0 % sur l'ensemble des individus à risque) Séroconversion HBs en cours. Cependant ce bilan permettra de correctement réorienter ces personnes	OUI (entre 1,2 et 26 % selon pop. cible) Soit hépatite B ancienne guérie avec disparition des Ac anti-HBs soit en cours de guérison, voire hépatite B occulte ou un mutant de l'Ag HBs
Stratégie 3 3 marqueurs d'emblée	-	-	-
Stratégie 4 Ac anti-HBc + Ac anti-HBs (NABM)	OUI (0 % sur l'ensemble des individus à risque)	OUI (entre 1,2 et 26 % selon pop. cible)	OUI (0 % sur l'ensemble des individus à risque)

Tableau 6. Erreurs d'orientation des stratégies de dépistage biologique (personnes concernées et proportion dans les différentes populations à risque de l'enquête de prévalence l'InVS*)

Stratégie	Vaccination à tort	Bilan d'hépatite B active à tort	Pas de contrôle à distance de l'immunité alors que la personne en avait besoin
personnes concernées	Hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc	Soit hépatite B ancienne guérie avec disparition des Ac anti-HBs soit en cours de guérison. Cependant ce bilan permettra de correctement réorienter ces personnes	Séroconversion HBs en cours Hépatite B ancienne guérie avec disparition des Ac anti-HBs
Stratégie 5 Ag HBs + Ac anti-HBs personnes concernées	OUI (entre 1,2 et 26 % selon pop. cible) Soit hépatite B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs soit en cours de guérison, voire hépatite B occulte ou un mutant de l'Ag HBs	OUI (0 % sur l'ensemble des individus à risque) Hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc. Cependant ce bilan permettra de correctement réorienter ces personnes	OUI (entre 1,2 et 26 % selon pop. cible) Soit hépatite B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs soit en cours de guérison, voire hépatite B occulte ou un mutant de l'Ag HBs Hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc
Stratégie 6 Dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs personnes concernées	-	OUI (0 % sur l'ensemble des individus à risque) Hépatites B aiguës récentes avant apparition des Ac anti-HBc ET séroconversion HBs en cours Cependant ce bilan permettra de correctement réorienter ces personnes	OUI (0 % sur l'ensemble des individus à risque) Hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc Séroconversion HBs en cours

- * analyse spécifique de la base de données de l'enquête de prévalence des hépatites B et C réalisée par l'InVS en mai 2010
- † la totalité des personnes vaccinées par excès étaient des personnes déjà vaccinées car les prévalences des hépatites B aiguës récentes avant apparition des Ac anti-HBc étaient nulles dans toutes les populations cibles

Quatre stratégies (stratégies 2, 4, 5 et 6) conduisaient à annoncer une hépatite B en cours (aiguë ou chronique) et à proposer un bilan complémentaire pour préciser l'intensité de la répllication du VHB à des personnes qui ont un statut immunitaire qui auraient nécessité « seulement » un contrôle de l'immunité à distance :

- séroconversion HBs en cours (Ac anti-HBc+, Ag HBs+, Ac anti-HBs+) pour la stratégie 2 ;
- hépatite B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs ou hépatite B en cours de guérison (Ac anti-HBc+, Ag HBs-, Ac anti-HBs-) pour la stratégie 4 ;
- hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc (Ac anti-HBc-, Ag HBs+, Ac anti-HBs-) pour la stratégie 5 ;
- séroconversion HBs en cours et hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc pour la stratégie 6.

Ces personnes, à l'issue de ce bilan, ont été considérées comme correctement réorientées malgré l'inadéquation initiale de l'annonce du résultat, l'anxiété inutile possiblement générée et le mauvais bilan proposé.

Les trois stratégies les plus efficaces étaient les stratégies 3, 4 et 6 avec une proportion de personnes bien classées de 100 % dans l'ensemble des populations cibles.

Les stratégies les moins efficaces étaient les stratégies 1 et 2 avec une efficacité comprise entre 60 % et 75 % dans la majorité des populations cibles (9/11, voir ci-dessous l'analyse des deux populations particulières).

La stratégie 5 avait une efficacité intermédiaire comprise entre 90 % et 99 % dans ces mêmes populations.

L'efficacité de 100 % de la stratégie 3 (3 marqueurs d'emblée) était obtenue en un seul temps sans erreur d'annonce de résultat du dépistage ni erreur de prise en charge médicale de la personne.

Avec la stratégie 4 (NABM), l'efficacité calculée de 100 % doit être interprétée avec précaution compte tenu des commentaires ci-dessous.

Des personnes mal orientées initialement étaient « rattrapées » à l'issue de la première décision médicale. Il s'agissait des personnes guéries depuis longtemps (les Ac anti-HBs ont disparu), ou des personnes en cours de guérison (les Ac anti-HBs vont apparaître) (même profil biologique : Ac anti-HBc+, Ag HBs-, Ac anti-HBs-). À ces personnes, on annonçait à tort qu'elles avaient une hépatite B en cours et on leur proposait un bilan biologique complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB (au lieu d'un contrôle à distance de l'immunité) à l'issue duquel on était capable de corriger le diagnostic et de leur annoncer leur statut immunitaire exact par rapport à l'infection par le VHB.

En revanche, cette stratégie ne permettait pas de « rattraper » les personnes ayant une hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc (Ac anti-HBc-, Ag HBs+, Ac anti-HBs-) à qui l'on proposait à tort la vaccination ni les personnes en cours de séroconversion HBs (Ac anti-HBc+, Ag HBs+, Ac anti-HBs+) à qui l'on annonçait une hépatite B guérie sans leur proposer de contrôle à distance. Cependant les effectifs de ces profils biologiques étaient systématiquement nuls ou tellement faibles dans les différentes populations cibles de l'enquête de l'InVS de 2004 que la prévalence était nulle et que l'efficacité de l'algorithme de la NABM ne s'en trouvait donc pas affectée.

Avec la stratégie 6 (algorithme séquentiel commençant par l'Ag HBs), l'efficacité calculée de 100 % n'était pas obtenue en un seul temps.

À l'instar de la stratégie 4, des personnes mal orientées initialement étaient « rattrapées » à l'issue de la première décision médicale. Il s'agissait des personnes ayant une hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc (Ac anti-HBc-, Ag HBs+, Ac anti-HBs-) et les personnes en cours de séroconversion HBs (Ac anti-HBc+, Ag HBs+, Ac anti-HBs+). À ces personnes, on annonçait à tort qu'elles avaient une hépatite B en cours et on leur proposait un bilan biologique complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB (au lieu d'un contrôle à distance de l'immunité) à l'issue duquel on était capable de corriger le diagnostic et de leur annoncer leur statut immunitaire exact par rapport à l'infection par le VHB (pour rappel : effectifs nuls ou tellement faibles que la prévalence était nulle).

Avec cette stratégie, les trois marqueurs sont recherchés chez plus de 99 % des personnes à risque.

Deux populations cibles présentaient des résultats d'efficacité un peu différents.

Chez les usagers de drogue par voie intraveineuse et les personnes originaires de pays de forte endémie, la proportion de sujets vaccinés était plus faible que dans les autres populations, expliquant une meilleure efficacité de la stratégie 1 (dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc) (respectivement de 79,5 % et 77,6 % avec moins de sujets vaccinés à tort).

Chez les usagers de drogue par voie intraveineuse toujours, l'efficacité de la stratégie 2 (Anaes 2001) était plus faible que dans les autres populations (51,9 %) car les sujets ayant une hépatite B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs et les sujets en cours de guérison étaient plus nombreux que dans les autres populations (26 %) et étaient considérés comme mal orientés car ne se voyaient pas proposer un contrôle à distance de leur statut immunitaire. Cette même explication vaut pour l'efficacité moindre de la stratégie 5 (« Ag HBs + Ac anti-HBs ») (74,4 %).

► Coût total des algorithmes de dépistage

Les stratégies 1 et 2 étaient les plus coûteuses dans l'échantillon d'ensemble des personnes à risque et dans la majorité des populations cibles (9/11).

Dans les neuf mêmes populations, les stratégies 4 et 5 étaient les moins coûteuses.

Enfin, les stratégies 3 et 6 étaient situées au milieu du classement.

Chez les personnes originaires de pays de moyenne endémie, la stratégie 1 était moins coûteuse que les stratégies 3 et 6 car le surcoût de la vaccination de la stratégie 1 était inférieur au gain initial des tests de dépistage.

Chez les usagers de drogue par voie intraveineuse, la stratégie 2 était la moins coûteuse car le coût du contrôle à distance de la séroconversion était moins élevé que pour les autres stratégies. Ceci s'expliquait par la plus grande fréquence des guérisons anciennes ou en cours dans cette population (nécessitant ce contrôle à distance) et qui étaient considérées comme des hépatites guéries (qui ne nécessitent aucun bilan complémentaire).

Chez les personnes originaires de pays de forte endémie, la stratégie 4 était la moins coûteuse et la plus efficace.

► Résultats de l'évaluation coût-efficacité

Dans l'échantillon d'ensemble des personnes à risque et dans toutes les populations cibles, les stratégies 1, 2, 3 et 6 étaient dominées c'est-à-dire qu'elles étaient toujours plus coûteuses et moins efficaces ou aussi efficaces que la stratégie 4 (sauf dans une population, chez les usagers de drogue par voie intraveineuse où la stratégie 2 étant la moins coûteuse n'est donc pas dominée).

La stratégie 5 était dominée dans deux populations cibles, étant plus coûteuse et moins efficace que la stratégie 4 (chez les personnes originaires de pays de forte endémie et chez les usagers de drogue par voie intraveineuse).

Une représentation graphique du plan coût-efficacité complète les résultats pour l'échantillon d'ensemble des personnes à risque en annexe 6.

Nous avons donc comparé la stratégie 4 et la stratégie 5 (dans les neuf populations où elle n'était pas dominée). Dans un cas, chez les usagers de drogue par voie intraveineuse, la stratégie 2 étant la moins coûteuse a servi pour la comparaison avec la stratégie 4.

Les ratios coût/efficacité sont également présentés en annexe 6.

Ils étaient compris entre 5 € et 93 € par sujet supplémentaire bien orienté (selon la population cible envisagée).

Le ratio coût/efficacité incrémental de la stratégie 4 par rapport à la stratégie 5 dans l'échantillon d'ensemble des personnes à risque était de 59 € par sujet supplémentaire bien orienté.

► Prise en compte de l'incertitude, analyse de sensibilité

Compte tenu de l'absence du dosage de l'Ac anti-HBs chez un nombre important de sujets enquêtés, nous avons utilisé comme hypothèse la proportion de vaccination déclarée par les personnes lors de l'enquête de l'InVS pour distinguer, dans la combinaison de marqueurs Ac anti-HBc -, Ag HBs -, Ac anti-HBs ?, les sujets vaccinés des sujets n'ayant jamais rencontré le VHB.

Nous avons donc réalisé une analyse de sensibilité sur cette hypothèse en prenant comme valeur haute et valeur basse les bornes de l'intervalle de confiance de la proportion de vaccination déclarée dans chacune des populations cibles (analyse des cas extrêmes).

Remarque liminaire : cette hypothèse, qui ne concerne qu'une combinaison de marqueurs, n'a pour conséquence que de faire varier en sens inverse la proportion de sujets vaccinés par rapport à la proportion de sujets n'ayant jamais rencontré le virus et ne concerne pas les autres combinaisons de marqueurs (c'est-à-dire les autres statuts immunitaires).

À l'issue de l'analyse de sensibilité, seuls les stratégies 1 et 2 étaient affectées en termes d'efficacité du fait qu'elles orientaient mal les sujets vaccinés en leur proposant la vaccination (alors qu'ils orientaient correctement les sujets n'ayant jamais rencontré le VHB). En cas d'hypothèse basse, l'efficacité des deux stratégies augmentait et en cas d'hypothèse haute, leur efficacité diminuait.

En termes de coût, c'était le contraire, pour les stratégies 1 et 2 proposant la vaccination à tous les sujets vaccinés et n'ayant jamais rencontré le VHB, la variation de la proportion relative entre les deux statuts immunitaires n'affectait pas le coût total de l'algorithme.

Concernant les trois autres stratégies, l'analyse de sensibilité ne modifiait pas leur efficacité mais modifiait leur coût : en cas d'hypothèse basse, le coût augmentait et en cas d'hypothèse haute le coût diminuait.

À l'issue de cette première analyse de sensibilité, les variations d'efficacité des uns et de coût des autres, en cas d'hypothèse basse ou d'hypothèse haute, n'ont modifié qu'à la marge le classement des stratégies en termes de coût total. En cas d'hypothèse basse, seule une inversion de la stratégie 3 avec les stratégies 2 ou 1 était constatée dans trois populations cibles sur 11, sans changement des stratégies dominées.

En cas d'hypothèse haute, dans une population, les trois stratégies 3, 4, 5 avaient un coût inférieur à celui de la stratégie 2, la renvoyant en quatrième position juste avant la stratégie 1. Dans ce nouveau classement, la stratégie 4 devenait la situation la moins coûteuse. Avec une efficacité de 100 %, elle dominait donc tous les autres stratégies.

Une seconde analyse de sensibilité a été réalisée pour tenir compte d'une révision de la cotation des actes de biologie médicale attendue en 2011. La détection de l'Ag HBs devrait passer de 65 B à 55 B, celle des Ac anti-HBc et des Ac anti-HBs devrait passer de 70 B à 60 B. Le dosage des ALAT (alanine aminotransférase) devrait passer de 10 B à 8 B. Le nouveau tarif de la consultation médicale en médecine générale de 23 € (applicable à partir du 1^{er} janvier 2011) a été inclus également dans cette seconde analyse de sensibilité. Aucun changement dans le classement des stratégies n'a été constaté dans l'échantillon d'ensemble des personnes à risque et dans la grande majorité des populations cibles (10/11). Chez les usagers de drogues par voie intraveineuse, la stratégie 6 n'était plus dominée et son rapport coût/efficacité par rapport à la stratégie 2 était de 1 € par sujet supplémentaire bien orienté.

8.4 Conclusion de l'évaluation coût-efficacité

Les principales conclusions de l'évaluation coût-efficacité sont les suivantes :

- au regard des deux objectifs du dépistage, aucune stratégie n'orientait mal les sujets ayant une hépatite B chronique et les sujets n'ayant jamais eu de contact avec le VHB. Il n'y a donc pas de perte de chance pour ces personnes, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de risque qu'une personne ayant une hépatite B chronique passe inaperçue ni qu'une personne n'ayant jamais eu de contact avec le VHB n'ait pas la possibilité de se faire vacciner ;
- la stratégie 3 avec les trois marqueurs d'emblée, la stratégie 4 du contrôle avant vaccination de la NABM et la stratégie 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs étaient les plus efficaces, sans différence d'efficacité, mais le dépistage utilisant le contrôle avant vaccination de la NABM étant moins coûteux, il dominait donc les stratégies avec les trois marqueurs d'emblée et le dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs. Les efficacités calculées de 100 % des stratégies 4 et 6 doivent être interprétées avec précaution compte - tenu de plusieurs inconvénients qui n'ont pas pu être pris en compte dans l'analyse coût-efficacité (cf. paragraphe Efficacité des algorithmes de dépistage) ;
- la stratégie 1 du groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites » (dépistage séquentiel commençant par les Ac anti-HBc) et la stratégie 2 de l'Anaes 2001 étaient systématiquement dominés car toujours plus coûteux et moins efficaces qu'au moins une autres ;
- la stratégie 5 « Ag HBs + Ac anti-HBs » était la situation de comparaison pour les calculs du ratio coût-efficacité (stratégie non dominée, la moins coûteuse mais aussi moins efficace que certaines autres). Son efficacité calculée sur l'échantillon d'ensemble des personnes à risque était de 98,2 % de personnes bien orientées (entre 74,4 et 99 % en fonction de la population cible) ;
- en comparaison avec la stratégie 5 « Ag HBs + Ac anti-HBs », le ratio coût-efficacité incrémental de la stratégie 4 (NABM) dans l'échantillon d'ensemble des personnes à risque était de 59 € par sujet supplémentaire bien orienté (compris entre 5 et 93 € selon la population cible envisagée).

Plusieurs commentaires doivent être formulés pour éclairer ces résultats.

► À propos des stratégies et de leur interprétation

- Aucune stratégie proposée ne permet de différencier l'hépatite B aiguë de l'hépatite B chronique sur la base de ces trois marqueurs biologiques. Pourtant, la recommandation du bilan biologique ultérieur n'est pas la même en fonction des deux situations selon la recommandation de l'Anaes de 2001 (12).

D'après cette recommandation, le diagnostic d'hépatite B aiguë repose sur la présence de l'Ag HBs et d'IgM anti-HBc. En cas de première découverte d'Ag HBs, les IgM anti-HBc doivent être recherchées : leur absence affirme l'infection chronique. En revanche leur présence n'écarte pas totalement le diagnostic d'infection chronique (avis d'experts).

La recherche de l'ADN du VHB et de l'Ag HBe n'est pas utile en première intention pour le diagnostic de l'hépatite aiguë B (avis d'experts).

Le bilan virologique complémentaire pour préciser l'intensité de la répllication du VHB en cas d'hépatite B chronique comprend la détermination quantitative de l'ADN du VHB, de l'Ag HBe et des Ac anti-HBe.

- Aucune stratégie proposée ne permet de différencier les hépatites B anciennes et guéries avec disparition des Ac anti-HBs des possibles mais exceptionnelles hépatites B occultes⁵ et mutants de l'Ag HBs⁶ (pour certains dispositifs de diagnostic commercialisés) (même profil biologique : Ac anti-HBc+, Ag HBs-, Ac anti-HBs-).
- Les rares hépatites B chroniques avec présence d'Ac anti-HBs ne seront pas différenciées des séroconversions HBs en cours (même profil biologique : Ac anti-HBc+, Ag HBs+, Ac anti-HBs+).
- Les quatre stratégies 2, 4, 5 et 6 (Anaes 2001, NABM, « Ag HBs + Ac anti-HBs » et l'algorithme séquentiel commençant par l'Ag HBs) conduisent à annoncer une hépatite B en cours (aiguë ou chronique) et à proposer un bilan complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB à des personnes qui ont les combinaisons de marqueurs suivantes et qui auraient nécessité un contrôle à distance de l'immunité :
 - ▀ Ac anti-HBc+, Ag HBs+, Ac anti-HBs+ (séroconversion HBs en cours) ;
 - ▀ Ac anti-HBc+, Ag HBs-, Ac anti-HBs- (hépatite B ancienne et guérie (les Ac anti-HBs ont disparu) ou en cours de guérison (les Ac anti-HBs vont apparaître) ;
 - ▀ Ac anti-HBc-, Ag HBs+, Ac anti-HBs- (hépatite B aiguë avant apparition des Ac anti-HBs).

Ces personnes, à l'issue de ce bilan, ont été considérées comme correctement réorientées malgré l'inadéquation initiale de l'annonce du résultat, l'anxiété inutile possiblement générée et le mauvais bilan proposé.

Cependant, ce « rattrapage » n'a profité qu'à la stratégie 4 du contrôle avant vaccination de la NABM permettant d'atteindre un niveau d'efficacité de 100 % en rattrapant les hépatites anciennes et guéries ou en cours de guérison et n'a pas profité aux stratégies 2 et 5 (Anaes 2001 et « Ag HBs + Ac anti-HBs ») du fait d'effectifs nuls ou très faibles (prévalence redressée nulle) pour les séroconversions HBs en cours et les hépatites B aiguës récentes avant apparition des Ac anti-HBc (cf. ci-dessous).

► À propos des résultats de l'enquête de prévalence des hépatites B et C de l'InVS de 2004 et de l'analyse statistique réalisée à la demande de la HAS

- Au cours de l'enquête de l'InVS, les trois marqueurs biologiques de l'hépatite B n'ont pas été systématiquement recherchés et les Ac anti-HBs n'étaient pas disponibles pour un nombre important de personnes (n = 9 012/10 522, soit 86 % de l'ensemble des personnes à risque au sein des populations cibles du dépistage). Nous avons donc établi et confirmé avec le groupe de travail une règle de décision lorsque l'Ac anti-HBs manquait dans le bilan.
- Certains statuts immunitaires avaient des effectifs nuls ou tellement faibles que leur prévalence redressée était nulle. Il s'agissait des personnes ayant une hépatite aiguë B récente avant apparition des Ac anti-HBc (Ac anti-HBc-, Ag HBs+, Ac anti-HBs-) et des personnes ayant une séroconversion HBs en cours (Ac anti-HBc+, Ag HBs+, Ac anti-HBs+). Cette situation a profité à la stratégie 4 du contrôle avant vaccination de la NABM qui orientait mal ces personnes et n'a pas profité aux stratégies 2 et 5 (Anaes 2001 et « Ag HBs + Ac anti-HBs ») qui auraient pu « rattraper » ces personnes du fait du bilan complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB qui aurait permis de corriger l'erreur initiale de l'annonce du résultat du dépistage.

► À propos de l'analyse « avantages/inconvénients » des stratégies

- Les recommandations de l'Anaes de 2001 pour le suivi virologique des hépatites virales et le document de synthèse de l'Inpes sur la prévention de l'hépatite B de 2005 étaient incomplets et aucune conduite à tenir n'était disponible pour des sujets n'ayant pas un profil de marqueurs biologiques classique (2,12). Un recours à l'avis d'experts était nécessaire pour compléter les conduites à tenir pour ces personnes, notamment les nombreuses personnes dont le profil biologique était Ac anti-HBc+, Ag HBs-, Ac anti-HBs- (hépatite B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs ou guérison en cours) ou les quelques personnes dont le profil biologique était Ac anti-HBc+, Ag HBs+, Ac anti-HBs+ (séroconversion HBs en cours).
- Certains membres du groupe de travail ont évoqué lors de la discussion sur la stratégie 1 du groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites » qu'il ne permettait pas de distinguer les hépatites B aiguës récentes avant apparition des Ac anti-HBc (Ac anti-HBc-, Ag HBs+, Ac anti-HBs-)

⁵ Infection B occulte : infection B chronique caractérisée par un Ag HBs indétectable mais un ADN viral sérique généralement faible.

⁶ Des mutations du gène S codant pour la protéine virale d'enveloppe peuvent être à l'origine de l'absence de détection de l'Ag HBs par certains dispositifs de diagnostic commercialisés.

des cas d'hépatite B chronique avec Ac anti-HBc négatifs comme chez les patients fortement immunodéprimés (même profil biologique). Dans l'analyse de l'enquête de prévalence de l'InVS, aucun sujet dans aucune population cible ne présentait cette combinaison de marqueurs.

- En France, le nombre des sujets vaccinés qui ne s'en souviennent plus est potentiellement important si l'on considère que la recommandation sur la vaccination des nourrissons est en vigueur depuis 1994 et que de ce fait ces personnes arrivent en âge de présenter un ou plusieurs facteurs de risque. Les algorithmes qui ne permettent pas de les différencier des personnes à risque non vaccinées et qui n'ont jamais eu de contact avec le virus conduiront à des vaccinations inutiles d'autant plus nombreuses.

9. Analyse d'impact budgétaire du dépistage de l'hépatite B dans le contexte français

9.1 Introduction

À l'issue de l'évaluation coût-efficacité des différentes stratégies biologiques possibles de dépistage de l'hépatite B, une analyse d'impact budgétaire (AIB) a été envisagée pour apporter des éléments complémentaires d'aide à la décision.

Selon les recommandations du Collège des économistes de la santé (CES), l'objet de l'analyse d'impact budgétaire est « d'estimer l'incidence financière, sur le budget d'un acteur de santé, de l'introduction, du retrait ou de la modification de stratégies médicales liées à une innovation technique ou à une modification réglementaire. Elle aide ainsi à déterminer les besoins ou les opportunités de financement de l'acteur ou des acteurs concernés. » (66).

Il s'agissait notamment de mesurer les coûts nets de la modification des stratégies biologiques de dépistage de l'hépatite B comparativement à la situation actuelle.

Ont été retenus pour l'analyse d'impact budgétaire les seules stratégies 4 et 5, étant les deux stratégies non dominées dans l'analyse coût-efficacité, ainsi que la stratégie 3, du fait de ses avantages par rapport aux autres mis en évidence dans la comparaison avantages/inconvénients et sur la base de l'avis du groupe de travail et du groupe de lecture.

9.2 Méthode

La méthode s'est conformée aux recommandations du guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire du Collège des économistes de la santé (66).

► Objet

Impact des stratégies biologiques du dépistage de l'hépatite B suivants :

- contrôle avant vaccination de la nomenclature des actes de biologie médicale : Ac anti-HBc + Ac anti-HBs (acte 4713) ;
- stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs » ;
- les trois marqueurs : Ac anti-HBc + Ag HBs + Ac anti-HBs.

► Perspective

À la date de l'évaluation, les tests de dépistage du VHB n'étaient pas pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie en dehors des ALD et de l'acte 4715 (surveillance de la grossesse : Ag HBs du 6^e mois de grossesse). Le taux de remboursement était de 60 %. Il restait donc à la charge de la personne dépistée 40 % du tarif des tests (hors personne bénéficiant de la CMUc).

Si l'Assurance maladie envisageait de prendre en charge à 100 % les tests de dépistage du VHB la totalité du coût du dépistage serait reportée sur son budget.

► AIB prospective

► Impact budgétaire au sens strict

Les prévisions budgétaires n'ont pas intégré les variables d'environnement indépendantes qui auraient affecté de la même façon la stratégie actuelle en cas de *statu quo* (ex. : augmentation/fluctuation du nombre de personnes vaccinées contre le VHB suite à la vaccination des nourrissons, etc.).

► Horizon temporel

L'horizon temporel (période de suivi) a été fixé à la même date de point que dans l'analyse coût-efficacité, à savoir à l'issue de la première décision médicale faisant suite à l'annonce du résultat du dépistage (vaccination, bilan biologique complémentaire pour préciser l'intensité de la répllication du VHB de l'hépatite active, contrôle à distance de l'immunité dans certaines situations particulières).

► Populations cibles

Les populations cibles du dépistage de l'hépatite B étaient les mêmes quel que soit la stratégie de dépistage envisagée.

Elles ont été identifiées à partir des personnes adultes à qui proposer une vaccination du fait d'un risque élevé d'exposition et donc à dépister au préalable (2) (Cf. partie *Le dépistage des hépatites B et C en France*, paragraphe *Populations cibles*).

L'annexe 7 présente l'estimation de la taille des populations à risque suivantes :

- personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples (4 564 355 personnes) ;
- personnes toxicomanes utilisant des drogues par voie intraveineuse ou intranasale (331 818 personnes) ;
- patients ayant reçu ou susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives : hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe, etc. (47 761 personnes) ;
- sujets adultes accueillis dans les institutions psychiatriques (306 000 personnes).

Certaines populations cibles n'ont pas pu être quantifiées :

- partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ;
- voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie (risque à évaluer au cas par cas et en fonction du pays). Sachant que la répartition des statuts immunitaires était différente entre les deux catégories, la quantification distincte était nécessaire ;
- entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ;
- personnes adeptes du tatouage avec effraction cutanée ou du *piercing*. Sachant que la répartition des statuts immunitaires était différente entre les deux catégories, la quantification distincte était nécessaire.

L'estimation de la taille de la population cible totale n'était pas possible du fait qu'un même individu peut présenter plusieurs facteurs de risque et donc que les populations cibles ne sont pas mutuellement exclusives.

► Populations cibles et populations rejointes

Pour estimer la taille des populations rejointes, des hypothèses de taux de participation pourraient être envisagées. Il n'y a pas de raison pour que ces taux de participation diffèrent entre les deux stratégies.

► Coûts des stratégies biologiques de dépistage de l'hépatite B

Coûts des tests biologiques de dépistage du VHB ainsi que les coûts induits ou les coûts évités par rapport au dépistage actuel du VHB

Il n'était pas possible de réaliser une analyse différentielle entre les coûts du dépistage actuel du VHB et les coûts du dépistage avec l'une ou l'autre stratégie évaluée. En effet, le coût total actuel du dépistage de l'hépatite B n'est pas disponible et les pratiques que nous avons analysées à la partie *Pratique de prescription et de réalisation des tests biologiques des hépatites B et C en France* n'étaient décrites que du point de vue qualitatif, étaient hétérogènes et pour une grande partie non conformes aux recommandations.

Coût total du dépistage

Un même individu pouvant présenter plusieurs facteurs de risque, les populations cibles du dépistage ne sont donc pas mutuellement exclusives. La somme des impacts budgétaires calculés pour chaque population cible surestimerait fortement l'impact budgétaire total.

Mesure des coûts

Coûts des tests biologiques estimés à partir des tarifs de la NABM (consultée le 15/09/09, mise à jour 22/01/09). Remboursement par l'Assurance maladie des tests biologiques : 60 %.

Coût de la vaccination : coût des trois injections prévues dans le schéma vaccinal plus coût de la consultation médicale (C : consultation au cabinet, 22 €). Remboursement par l'Assurance maladie du vaccin : 65 %.

9.3 Résultats – conclusion de l'analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire n'a pas pu être menée à son terme en raison de deux obstacles majeurs concernant l'identification des coûts. En effet, un même individu pouvant présenter plusieurs facteurs de risque, les populations cibles du dépistage ne sont donc pas mutuellement exclusives. La somme des impacts budgétaires calculés pour chaque population à risque surestimerait fortement l'impact budgétaire total. Or, nous n'avons pas trouvé d'estimation valable de la taille de la population cible totale.

De plus, le principe d'une analyse différentielle entre les coûts de l'actuel dépistage du VHB et ceux du dépistage avec la nouvelle stratégie n'a pas pu être appliqué car le coût total du dépistage actuel de l'hépatite B n'est pas disponible.

Plusieurs commentaires peuvent néanmoins être formulés :

- une population cible est beaucoup plus importante en nombre que les autres (au moins pour celles qui ont pu être quantifiées), celle des personnes qui ont des relations sexuelles avec des partenaires multiples (estimée à partir de la population des personnes qui ont eu au moins deux partenaires sexuels au cours des 12 derniers mois dans l'enquête « Contexte de la sexualité en France » de 2006) : cette population a été estimée à environ 4,5 millions de personnes (67).
- Malgré l'absence d'estimation du coût du dépistage actuel du VHB, le dépistage utilisant le contrôle avant vaccination de la NABM présenterait un surcoût moyen de 1,05 € par personne dépistée par rapport à la stratégie « Ag HBs et des Ac anti-HBs » (entre 0,32 et 2,24 € par personne dépistée en fonction de la population cible) (cf. résultats de l'analyse coût-efficacité).
- La recherche trois marqueurs d'emblée présenterait un surcoût moyen de 16,73 € par personne dépistée par rapport au dépistage avec le contrôle avant vaccination de la NABM (entre 4,52 et 16,85 € par personne dépistée en fonction de la population cible) et un surcoût moyen de 17,78 € par personne dépistée par rapport à la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs » (entre 2,87 et 18,13 € par personne dépistée en fonction de la population cible).
- ainsi en appliquant la proportion déclarée de vaccination de la population générale (41,3 %, enquête de prévalence des hépatites B et C de l'InVS de 2004) à la population cible des personnes qui ont eu au moins deux partenaires sexuels au cours des 12 derniers mois (4,5 millions de personnes, enquête « Contexte de la sexualité en France » de 2006), 1 885 079 personnes devraient être dépistées pour l'hépatite B au titre de ce seul facteur de risque ;
- le surcoût du dépistage utilisant le contrôle avant vaccination de la nomenclature des actes de biologie médicale par rapport à la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs » serait juste inférieur à 2 millions d'euros. La part supportée par l'Assurance maladie serait de 1,28 million d'euros, celle supportée par les ménages de 699 000 €. Le surcoût du dépistage avec la recherche des trois marqueurs d'emblée par rapport au dépistage utilisant le contrôle avant vaccination de la nomenclature des actes de biologie médicale serait de 31,5 millions d'euros et par rapport à la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs », il serait de 33,5 millions d'euros. La part supportée par l'Assurance maladie serait respectivement de 20,28 et 21,58 millions d'euros, celle supportée par les ménages respectivement de 11,26 et 11,93 millions d'euros ;
- l'impact budgétaire du dépistage de l'hépatite B devrait diminuer à mesure que la vaccination chez le nourrisson augmente (cf. partie *Le dépistage des hépatites B et C en France*, paragraphe *Vaccination contre le virus de l'hépatite B*) et que ces générations arriveront en âge de s'exposer éventuellement à un des facteurs de risque.

Le coût des stratégies a été calculé avec les tarifs de la NABM en vigueur dans la nomenclature actuelle et en faisant la somme des tarifs des tests biologiques qui les composent. Une modification des tarifs serait susceptible de modifier les conclusions de l'analyse économique. De ce fait, une étude économique cherchant à définir des tarifs optimaux pourrait être conduite ultérieurement.

10. Questions de santé publique non traitées au cours de la présente évaluation

10.1 Introduction

Les trois plans de santé publique successifs en matière de lutte contre les hépatites B et C, 1999 (hépatite C uniquement), 2002-2005 et 2009-2012, ont été analysés afin d'identifier les questions économiques et de santé publique résiduelles au regard des critères d'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage selon la méthodologie recommandée par l'Anaes en 2004 (35).

10.2 Analyse des plans de santé publique 1999, 2002-2005 et 2009-2012

Le Programme national de lutte contre l'hépatite C (1999), le Plan national hépatites virales C et B (2002-2005) et le Plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009-2012) se fondaient sur des justifications de plus en plus détaillées et réunissaient des actions de plus en plus précises et argumentées s'appuyant sur des données épidémiologiques et une analyse des risques de plus en plus fine au fil des plans et pour les différentes populations à risque (34,68,69).

La pertinence du dépistage était reconnue dès le premier plan et confortée dans les plans suivants. Le principe d'un dépistage ciblé était explicite et le dépistage systématique non justifié dans le discours du ministre en charge de la santé (B. Kouchner) à l'occasion de la présentation du premier plan (hépatite C uniquement). Le dépistage systématique n'a jamais été envisagé ultérieurement.

Les tests de dépistage de l'hépatite C étaient clairement les Ac anti-VHC (et ce dès le premier plan de 1999). Concernant le dépistage de l'hépatite B, aucun test biologique n'était cité dans les différents plans.

Les populations cibles du dépistage (VHB ou VHC) n'étaient pas listées de manière explicite dans les plans mais abordées dans les différentes actions décrites. Concernant l'hépatite C, les recommandations de l'Anaes de 2001 en matière de populations cibles étaient citées dans le second plan.

Les lieux de dépistage et modes d'organisation du dépistage étaient décrits avec de plus en plus de précisions au fil des plans.

Ainsi, dans le premier plan (1999), l'incitation au dépistage de l'hépatite C était organisée au moyen d'une campagne d'information grand public ainsi que dans une lettre du ministre adressée à l'ensemble des médecins (plus livret d'information sur l'hépatite et le dépistage). Les publics ciblés étaient les personnes transfusées avant 1991, usagers de drogues, actuels ou anciens, susceptibles d'avoir, même transitoirement, utilisé la voie intraveineuse (IV), personnes greffées, personnes tatouées ou ayant eu un « piercing ». Des lieux privilégiés de dépistage étaient identifiés : CDAG, dispensaires des conseils généraux et unités de soins en milieu pénitentiaire.

L'objectif chiffré était d'obtenir, d'ici 2002, au moins 75 % de patients porteurs du VHC connaissant leur état sérologique.

Dans le deuxième plan (2002-2005), concernant l'hépatite C, une nouvelle campagne d'information grand public était prévue ainsi qu'une note circulaire d'information à l'attention des professionnels de santé en milieu hospitalier. Concernant l'hépatite B, il était prévu une saisine du Haut Comité de santé publique sur la pertinence du dépistage de l'Ag HBs chez les adeptes du tatouage et du perçage. La promotion du dépistage était prévue chez les usagers de drogues IV ou pernasales. La liste des autres personnes à risque n'était pas précisée. Aucune recommandation n'était formulée sur les tests biologiques à utiliser pour le dépistage.

L'enquête de prévalence en population générale (InVS et Cnamts) était annoncée.

Dans le plan en cours (2009-2012), des actions d'information sont prévues auprès des professionnels de santé et particulièrement des médecins pour faire connaître les facteurs de risque, inciter les médecins à les rechercher et à proposer le dépistage chez tous les patients évoquant un facteur de risque et à faciliter l'interprétation des résultats biologiques.

« Le dépistage doit être réalisé suite à la reconnaissance ou à la suspicion d'une situation à risque récente ou ancienne. Toutefois, il n'est pas nécessaire de le renouveler si la situation à risque ne persiste pas ou ne se renouvelle pas. »

Une communication grand public avec un dispositif en direction des populations à risque pourrait être organisée autour d'événements du type « Semaine de la vaccination » et la journée « Hépatites ».

Les populations à qui proposer le dépistage des hépatites et les lieux privilégiés de dépistage sont les suivants :

- les hommes ayant des relations homosexuelles ou bisexuelles exposés à la transmission du VHB ;
- les usagers de drogues consultant dans les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) où le dépistage est gratuit (ainsi que la vaccination contre l'hépatite B), convention entre centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues (CARRUD) et CDAG pour une proposition de dépistage systématique et régulière (tous les 6 mois) ;
- les personnes originaires de zones de moyenne et forte endémie dans les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) hospitalières, CDAG (maintien des services d'interprétariat gratuit), centres d'accueil des demandeurs d'asile (CADA), consultations de l'Agence nationale d'accueil des étrangers et des migrants (ANAEM), centres d'accueil et de soins spécialisés en direction des migrants précaires (Médecins du Monde, le Comède, etc.) ;
- les professionnels de santé en cas d'accident d'exposition au sang ;
- les personnes en contact ou vivant avec une personne porteuse du VHB, qu'il s'agisse d'un partenaire sexuel ou de l'entourage familial ;
- les personnes détenues lors de la visite « entrant » avec renouvellement éventuel de la proposition de dépistage ultérieurement.

Une étude de faisabilité de la recherche des facteurs de risque et du dépistage des hépatites au cours de la consultation d'anesthésie a été confiée à l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS), comportant également un volet économique.

De nombreuses évaluations et études de surveillance sont prévues avec une évaluation médico-économique dans plusieurs protocoles d'étude :

- surveillance de la prévalence des hépatites chez les usagers de drogues (enquête « Coquelicot ») dont la réalisation régulière est prévue tous les 5 ans et analyse des indicateurs indirects de l'incidence (prévalence chez les usagers de drogues de moins de 25 ans, évolution de la prévalence du VHC selon la cohorte de naissance dans les enquêtes de prévalence et proportion de cas d'hépatite B aiguë de la déclaration obligatoire [DO] associés à l'usage) ;
- étude médico-économique du parcours coordonné de soins de l'hépatite C ;
- évaluation médico-économique comparant la prise en charge des usagers de drogues en « microstructure médicale » à celle réalisée dans les CSAPA ;
- mesure de la répartition de la primo prescription du traitement antiviral de l'hépatite C entre la ville et l'hôpital ;
- évaluation des pratiques professionnelles en matière de prise en charge de l'hépatite C (HAS pilote) ;
- intérêt en santé publique de la primo prescription conditionnelle du traitement antiviral de l'hépatite C par des médecins généralistes ;
- enquête de pratiques sur l'utilisation des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose en ville dans l'hépatite C (HAS pilote) ;
- évaluation des pratiques de dépistage de l'hépatite B par la recherche de l'antigène HBs (obligation réglementaire) chez les femmes enceintes et de sérovaccination des nouveau-nés de mère infectée par le VHB ;
- évaluation des stratégies de réduction des risques et des matériels de prévention pour usagers de drogues ;
- expérimentation des outils de réduction des risques pour usagers de drogues hors injection ;
- évaluation du rôle et de l'impact de l'intervention des pharmaciens d'officine dans la mise en œuvre des politiques gouvernementales de réduction des risques ;
- évaluation de la qualité des tests de dépistage des hépatites à partir de prélèvements non veineux ;
- étude de la faisabilité de la primo prescription conditionnelle de méthadone par des médecins généralistes ;
- expertise sur les greffes de foie pour hépatites virales B (et B + D) et C ;
- modélisation de la morbi-mortalité des hépatites B chroniques en fonction des scénarios thérapeutiques.

Plusieurs recherches, financées par l'ANRS, sont en cours actuellement :

- une recherche quantitative expérimentale, portant sur des personnes en grande précarité (foyers « SONACOTRA »), dont l'objectif est d'évaluer deux stratégies de dépistage et de prise en charge des hépatites B et C (étude ANRS-HEPAPRECA) ;
- trois études qualitatives, qui portent respectivement sur les freins au traitement de l'hépatite C, les représentations des hépatites virales chroniques, les déterminants de la proposition de dépistage et de soins des hépatites B et C aux migrants.

À noter, une étude de l'InVS non mentionnée dans le plan et évaluant un algorithme de facteurs de risque dans le dépistage de l'hépatite C (70).

10.3 Questions de santé publique non traitées au cours de la présente évaluation

Certaines questions d'évaluation ont été volontairement écartées lors du cadrage de ce sujet pour se concentrer sur les tests biologiques mais leur pertinence a été rappelée au cours de ce travail. Elles concernent le dépistage des hépatites B et C dans son ensemble.

- Identification explicite des populations cibles du dépistage de l'hépatite B (y compris sujets contacts et personnes avant instauration d'un traitement immunosuppresseur) et quantification précise de la population cible et rejointe en vue d'une analyse d'impact budgétaire. L'Inpes, dans ses documents de synthèse sur la prévention de l'hépatite B, a identifié les personnes adultes à qui proposer une vaccination du fait d'un risque élevé d'exposition et donc à dépister au préalable.
- élaboration d'une recommandation de prise en charge diagnostique et thérapeutique à la suite du dépistage positif du VHB, contrôle à distance de l'immunité devant certains profils immunitaires/bilan diagnostique de l'infection B en cours (aiguë ou chronique).
- actualisation de la recommandation de prise en charge diagnostique (y compris en cas de suspicion d'infection récente) et thérapeutique de l'hépatite C chronique (actualisation en cours).
- place des tests de « diagnostic rapide » dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B. Une saisine de la DGS est parvenue pour le programme de travail 2011 mais l'absence de tests disposant du marquage CE pour le diagnostic rapide de l'hépatite B du fait de performances insuffisantes sera un obstacle à leur évaluation. Le Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 en référence à l'action de l'axe 5, objectif 3, action 1 prévoit une « évaluation de la qualité des tests de dépistage des hépatites réalisés à partir de prélèvement non veineux, en vue de pouvoir rendre un résultat aux personnes testées ». L'évaluation doit être réalisée en partenariat entre l'ANRS, l'Afssaps et le Centre national de référence (CNR) hépatites. Remise prévue d'un rapport d'évaluation de la sensibilité et de la spécificité des tests selon les différents types de prélèvements et estimation du nombre de personnes concernées par ces tests.
- place des tests de détection de l'Ag du VHC ainsi que des tests combinés Ag – Ac anti-VHC dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Ces tests existent actuellement mais leurs performances sont toujours en cours d'évaluation.
- place des tests de « diagnostic rapide » dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C.
- description de la situation actuelle du dépistage de l'hépatite B et de son coût en vue d'une analyse d'impact budgétaire.
- recommandation conjointe de dépistage des hépatites B, C et de l'infection par le VIH.

Besoins de recherche complémentaire :

- description de la situation actuelle du dépistage de l'hépatite B et de son coût en vue d'une analyse d'impact budgétaire ;
- étude descriptive de la couverture vaccinale en France ;
- actualisation de l'enquête sur la prévalence des hépatites virales B et C effectuée par l'InVS il y a 7 ans pour décrire, dans les populations à risque, l'ensemble des statuts possibles vis-à-vis de l'infection par le VHB.

11. Annexes

Annexe 1 – Stratégie de recherche documentaire

RECHERCHE DANS LES BASES DE DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques a été construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau ci-dessous présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Pascal. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
HÉPATITE B			
Recommandations		Janv. 99 – Juin 10	85
Étape 1	((hepatitis B OR HBV)/ti,ab OR hepatitis B/de) AND ((screen* OR predict* OR detect* OR serolog*)/ti OR ((antibod* OR immunoglobulin*) AND (blood OR serum))/ti OR (mass screening OR immunologic tests OR hematologic tests)/de)		
OU			
Étape 2	(hepatitis B OR hepatitis B antibodies OR hepatitis B antigens)/blood/de		
ET			
Étape 3	guide*/ti OR recommendation*/ti OR guideline/pt OR practice guideline/pt OR consensus conference*/ti,ab OR consensus statement*/ti,ab OR consensus development conference/pt OR consensus development conference, NIH/pt OR technical report/pt OR manual/ti OR standard*/ti		
Méta-analyses/revues systématiques		Janv. 99 – Juin 10	14
Étape 1 OU Etape 2			
ET			
Étape 4	metaanalys*/ti,ab OR meta-analysis/ti,ab OR meta analysis/ti,ab OR meta-analysis/pt OR systematic* review*/ti,ab		
Essais contrôlés randomisés		Janv. 99 – Juin 10	8
Étape 5	(hepatitis B OR HBV)/ti,ab OR hepatitis B/de		
ET			
Étape 6	screen*/ti OR mass screening/de		

ET			
Étape 7	random*/ti OR single-blind method/de OR double-blind method/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trial/pt OR random allocation/de OR cross-over studies/de		
Autres essais cliniques		Janv. 99 – Juin 10	74
Étape 5 ET Étape 6			
ET			
Étape 8	controlled clinical trial/de OR controlled clinical trial/pt OR multicenter study/pt OR multicenter study/de OR case control/ti,ab OR case-control studies/de OR clinical trial/pt OR comparative study/pt		
Algorithmes de dépistage		Janv. 99 – Juin 10	42
Étape 1			
ET			
Étape 9	decision pathway*/ti,ab OR decision analysis/ti,ab OR algor*thm*/ti OR framework*/ti,ab OR decision/ti OR strategic/ti OR strategical/ti OR strategically/ti OR strategics/ti OR strategies/ti OR strategising/ti OR strategize/ti OR strategized/ti OR strategizing/ti OR strategy/ti OR flow chart*/ti,ab OR critical pathways/de OR case management/de OR decision trees/de OR clinical protocols/de		
Programmes de dépistage		Janv. 99 – Juin 10	89
Étape 1			
ET			
Étape 10	(program* OR campaign*)/ti OR (program evaluation OR public health OR health priorities OR health planning OR health planning guidelines OR health services research)/de		

ti : titre ; ab : résumé ; de : descripteur ; * : troncature ; pt : type de publication

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
HÉPATITE C			
Recommandations		Janv. 99 – Juin 10	85
Étape 1	((hepatitis C OR HCV)/ti,ab OR hepatitis C/de) AND ((screen* OR predict* OR detect* OR serolog*)/ti OR ((antibod* OR immunoglobulin*) AND (blood OR serum))/ti OR (mass screening OR immunologic tests OR hematologic tests)/de)		
OU			
Étape 2	(hepatitis C OR hepatitis C antibodies OR hepatitis C antigens)/blood/de		
ET			

Étape 3	guide*/ti OR recommendation*/ti OR guideline/pt OR practice guideline/pt OR consensus conference*/ti,ab OR consensus statement*/ti,ab OR consensus development conference/pt OR consensus development conference, NIH/pt OR technical report/pt OR manual/ti OR standard*/ti		
Méta-analyses/Revue systématique		Janv. 99 – Juin 10	14
Étape 1 OU Étape 2			
ET			
Étape 4	metaanalys*/ti,ab OR meta-analysis/ti,ab OR meta analysis/ti,ab OR meta-analysis/pt OR systematic* review*/ti,ab		
Essais contrôlés randomisés		Janv. 99 – Juin 10	7
Étape 5	(hepatitis C OR HCV)/ti,ab OR hepatitis C/de		
ET			
Étape 6	screen*/ti OR mass screening/de		
ET			
Étape 7	random*/ti OR single-blind method/de OR double-blind method/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trial/pt OR random allocation/de OR cross-over studies/de		
Autres essais cliniques		Janv. 99 – Juin 10	56
Étape 5 ET Étape 6			
ET			
Étape 8	controlled clinical trial/de OR controlled clinical trial/pt OR multicenter study/pt OR multicenter study/de OR case control/ti,ab OR case-control studies/de OR clinical trial/pt OR comparative study/pt		
Algorithmes de dépistage		Janv. 99 – Juin 10	54
Étape 1			
ET			
Étape 9	decision pathway*/ti,ab OR decision analysis/ti,ab OR algor*thm*/ti OR framework*/ti,ab OR decision/ti OR strategic/ti OR strategical/ti OR strategically/ti OR strategics/ti OR strategies/ti OR strategising/ti OR strategize/ti OR strategized/ti OR strategizing/ti OR strategy/ti OR flow chart*/ti,ab OR critical pathways/de OR case management/de OR decision trees/de OR clinical protocols/de		
Programmes de dépistage		Janv. 99 – Juin 10	91
Étape 1			
ET			
Étape 10	(program* OR campaign*)/ti OR (program evaluation OR public health OR health priorities OR health planning OR health planning guidelines OR health services research)/de		

ti : titre ; ab : résumé ; de : descripteur ; * : troncature ; pt : type de publication

LISTE DES SITES INTERNET CONSULTÉS

Association française pour l'étude du foie (AFEF)
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
Agence de la biomédecine
Banque de données en santé publique (BDSP)
Bibliothèque interuniversitaire de médecine (BIUM)
Bibliothèque médicale Lemanissier (BML)
Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMeF)
Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT)
La Documentation française
Haute Autorité de Santé (HAS)
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes)
Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)
Institut de recherche en santé publique (IRSP)
Institut de veille sanitaire (InVS)
Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE)

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)
Europa – Le portail de l'Union européenne
European AIDS Clinical Society (EACS)
European Association for the Study of the Liver (EASL)
European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)
Institute for Prospective Technological Studies (IPTS)
BMJ Clinical Evidence
British Association for Study of the Liver (BASL)
British Association of Sexual Health and HIV (BASHH)
British Infection Society (BIS)
British Liver Trust (BLT)
British Society of Gastroenterology (BSG)
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
Department of Health (DoH)
GP Guidance Database
Health Protection Agency (HPA)
Infectious Disease Research Network (IDRN)
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
National Library for Health (NHS NLH)
National Screening Committee (NSC)
NHS HTA program (NHS HTAP)
Clinical Knowledge Summaries (CKS)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS)

Agence santé publique Canada (ASPC)

Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR)

Association canadienne pour l'étude du foie (ACEF)

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

CMA Infobase

Guidelines Advisory Committee (GAC)

Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia (GPAC)

Santé Canada

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

American College of Gastroenterology (ACG)

American College of Preventive Medicine (ACPM)

American Gastroenterological Association (AGA)

Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Guide to community preventive services

Health Services Technology Assessment Text (HSTAT)

Institute for Clinical Systems Improvement (ICS)

Minnesota Health Technology Advisory Committee (MHTAC)

National Guideline Clearinghouse (NGC)

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)

National Institutes of Health (NIH)

U.S. Preventive Services Task Force (USPTF)

VA Technology Assessment Program US Department of Veterans Affairs (VATAP)

Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)

Adelaide Health Technology Assessment (AHTA)

Australian and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSCN)

Australian Council on Healthcare Standards (ACHS)

Australian Government Department of Health and Ageing (AGDHA)

Centre for Clinical Effectiveness (CCE)

Gastroenterological Society of Australia (GESA)

Medical Services Advisory Committee (MSAC)

New Zealand Guidelines group (NZGG)

New Zealand Health technology Assessment (NZHTA)

Singapore Ministry of Health

Cochrane database

Guidelines International Network (GIN)

Health On the Net Foundation (HoN)

International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI)

INTUTE Database

Trip Database

Annexe 2 – Pratique de prescription et de réalisation des tests biologiques pour le dépistage/diagnostic des hépatites B et C en France

Étude	Thème (hépatite B/C, dépistage/diagnostic), professionnels, zone géographique, année	Méthode	Principaux résultats	Commentaires
Galula <i>et al.</i> , 2006 (26)	Hépatites B et C, dépistage et diagnostic, médecins libéraux (généralistes et spécialistes), région parisienne, 2002	Toutes les prescriptions de tests remboursées les 14 et 15 mai 2002 (régime général de l'Assurance maladie) Questionnaire adressé aux médecins prescripteurs Jugement de la conformité de la prescription par rapport à un référentiel	1 046 prescriptions analysées MG 41 %, gynéco 39 %, HGE 4 %, anesthésistes 4 % Taux de participation des médecins 90 % La situation de dépistage représentait 81 % des prescriptions 32,4 % de prescriptions imprécises pour les tests de l'hépatite B En situation de dépistage (n = 278 prescriptions pour le VHB et n = 333 pour VHC), 60 % des prescriptions sont faites en l'absence de FR pour le VHB et 56 % pour le VHC En regard du référentiel et en fonction des différentes situations cliniques, 71 % des prescriptions étaient jugées non conformes pour le VHB et 56 % pour le VHC En cas de prescription imprécise pour le VHB, les biologistes médicaux ont obtenu des informations de la part du médecin dans 8 % des cas et de la part du patient dans 42 % des cas. Ils ont effectué le test des trois marqueurs d'emblée dans 59 % des cas	Le référentiel utilisé pour juger de la conformité de la prescription était différent des recommandations de l'Anaes de 2001 et de la NABM 1 046 prescriptions par 1 046 médecins La répartition par spécialité des non-répondeurs était différente de la répartition globale En situation de dépistage, deux catégories de réponse étaient difficiles à interpréter : « autre FR » (n = 75 pour VHB et n = 72 pour VHC) et « pas de réponse à la question » (n = 109 pour VHB et n = 116 pour VHC)
Girard <i>et al.</i> , 2009 (27)	Hépatite B, dépistage et diagnostic, médecins libéraux (généralistes et spécialistes), région de Grenoble, 2005	Toutes les prescriptions exécutées par les laboratoires de biologie entre 23 mai et 2 juin 2005 (1/4 des laboratoires de la zone ont participé pour n = 152 patients)	Taux de questionnaires remplis 78 % (n = 118) MG 65 %, gynéco 25 % pas HGE La situation de dépistage représentait 81% des prescriptions 45 % de prescriptions vagues pour les tests de l'hépatite B En regard du référentiel et en fonction des différentes situations cliniques, 74 % des	Echantillon non représentatif des laboratoires de la région Le référentiel utilisé pour juger de la conformité de la prescription était différent des recommandations de l'Anaes de 2001 et de la NABM (ex. : dépistage en présence de facteurs de risque par les trois marqueurs d'emblée, bilan avant vaccination avec Ag HBs et Ac anti-HBc)

Étude	Thème (hépatite B/C, dépistage/diagnostic), professionnels, zone géograph., année	Méthode	Principaux résultats	Commentaires
		Questionnaire téléphonique auprès des médecins prescripteurs Jugement de la conformité de la prescription par rapport à un référentiel	prescriptions étaient jugées non conformes Les prescriptions en cas de dépistage pendant la grossesse étaient plus souvent conformes que celles des autres situations de dépistage. Les prescriptions des MG étaient moins souvent conformes par rapport à celles des gynécologues ou celles des autres spécialistes En cas de prescription imprécise, les tests réalisés par les biologistes médicaux étaient non conformes dans 45 % des cas (en regard du référentiel et en fonction des différentes situations cliniques)	
Ouzan <i>et al.</i> , 2003 (28)	Hépatite C, dépistage, médecins généralistes libéraux, Alpes-Maritimes, 1999	Toutes les associations de FMC du département Questionnaire distribué en séance	Tous les MG présents lors d'une séance de FMC organisée dans chacune des 18 associations de FMC (n = 219 questionnaires analysables) 62 % MG prescrivent < 3 tests de dépistage/mois Les FR cités le plus souvent sont : - UDIV (94 % MG) - augmentation isolée des transaminases (91 %) - ATCD transfusion avant 1991 (88 %) - sujet contact d'une personne infectée (70 %) - autres FR sont cités par moins de la moitié des médecins Les tests de dépistage utilisés sont Ac anti-VHC (94 % MG), transaminases (47 %) et ARN VHC (10 %) 80 % MG prescrivent le bilan initial (en cas Ac anti-VHC positifs) qui comprend transaminases (96 % MG), gamma GT (63 %), TP (61 %), écho abdo (56 %), ARN VHC qualitatif (39 %) et quantitatif (37 %) 47 % MG suivent les patients non traités, 17 % les patients traités	Echantillon non représentatif des MG de la région

Étude	Thème (hépatite B/C, dépistage/diagnostic), professionnels, zone géograph., année	Méthode	Principaux résultats	Commentaires
Sahajian <i>et al.</i> , 1999 (29)	Hépatite C, dépistage, médecins généralistes libéraux, région lyonnaise, 1998	Échantillon représentatif des MG de la CPAM de Lyon (n = 786 MG)	Taux de participation des MG 97 % (n = 763) 18 % MG n'ont pas de patients VHC+ dans leur clientèle, 68 % entre 1 et 5 patients, 14 % plus de 5 11,5 % MG ne prescrivent jamais de sérologie de l'hépatite C, 12 % une fois/an, 26 % une fois/trimestre, 40,5 % une fois/mois, 9 % une fois/semaine et plus 67 % MG prescrivent le dépistage du VHC en cas de FR (UDIV, transfusés, « polyopérés », « polyendoscopés »)	
▪ MG : médecin généraliste ; HGE : hépato-gastro-entérologue ; NABM : nomenclature des actes de biologie médicale ; FR : facteur de risque ; UDIV : usager de drogues intraveineuses ; CPAM : caisse primaire d'assurance maladie ; FMC : formation médicale continue ; ATCD : antécédent ; TP : taux de prothrombine				

Annexe 3 – Synthèse des recommandations internationales pour le dépistage de l'hépatite B

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités du dépistage	Populations à risque ciblées	Structures du dépistage	Tests biologiques recommandés	Commentaires
<i>Centers for Disease Control and Prevention, 2008 (38)</i> <i>Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection</i>	Revue systématique de la littérature examinée en groupe de travail pluridisciplinaire	Prise en charge précoce des patients ayant une hépatite chronique pour éviter ou retarder la progression de la maladie, traitement le cas échéant et éducation Prévention de la transmission par vaccination des membres du foyer et des partenaires sexuels	Ciblé	Précédentes reco du CDC identifiaient : -Hémodialyse, -Femmes enceintes, - Sujets contacts, -Partenaires sexuels, -Donneurs de sang, organes, tissus, -Personnes originaires de pays endémiques. Les présentes reco complètent les cibles : -Baisse du seuil de prévalence à 2 % pour les pays endémiques, -Relations homosexuelles, -Usage de drogue IV, -personnes nécessitant un traitement immuno-suppresseur (chimiothérapie, transplantation) -élévation des transaminases (sans raison connue)	Structures dédiées aux soins des populations à risque : centres de soins des IST, des usagers de drogues, prisons, centres de soins pour les réfugiés Également, professionnels de santé de premiers recours dont obstétriciens, médecine universitaire, médecine du travail (compliance faible dans ces situations)	Ag HBs + test de contrôle si résultat positif (<i>neutralizing confirmatory test</i>) Si AgHBs positif (hépatite B active aiguë ou chronique), l'hépatite chronique sera confirmée par l'absence d'Ac anti-HBc IgM ou la persistance de l'Ag HBs ou PCR ADN positive 6 mois après Deux algorithmes recommandés en fonction des groupes à risque : Ag HBs en premier D'emblée AgHBs + Ac antiHBc + Ac anti-HBs En cas de vaccination envisagée (relations homosexuelles, usage de drogue IV) : 1 ^{ère} dose de vaccin en même temps que la détection de l'Ag HBs + Ac anti-HBc et Ac anti-HBs	Le coût du dépistage est jugé raisonnable en regard des bénéfices attendus (années de vie gagnées pour les personnes ayant une hépatite chronique) Estimation du coût par sujet dépisté (dépend de la prévalence dans la population). Si prévalence = 2 %, coût entre 750 et 3 752 \$/cas dépisté

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités du dépistage	Populations à risque ciblées	Structures du dépistage	Tests biologiques recommandés	Commentaires
<i>US Preventive Services Task Force, 2004 (39) Screening for Hepatitis B virus infection</i>	Revue systématique de la littérature, critique et synthétique		Contre le dépistage systématique chez les personnes asymptomatiques				Rechercher les individus à haut risque n'est pas très efficace car 30 % à 40 % des personnes infectées n'ont pas de facteurs de risque identifiés
<i>American Association for the Study of Liver Diseases, 2009 (41) Chronic Hepatitis B : update 2009</i>	Revue de la littérature Méthode d'élaboration des recommandations professionnelles selon Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines	Non précisés	Dépistage ciblé sur facteurs de risque (niveau preuve I)	-Personnes originaires de zones à prévalence forte ou intermédiaire (immigrants, enfants adoptés) : Asie, Afrique, Sud Pacifique, Moyen-Orient (sauf Chypre et Israël), Malte, populations arctiques, Amérique du Sud, Europe de l'Est (sauf Hongrie), Caraïbes, Amérique centrale -Personnes nées aux États-Unis n'ayant pas reçu de vaccination pendant l'enfance, et dont les parents proviennent de zones de forte endémie -Entourage et partenaires sexuels de sujets Ag Hbs positifs -IVDU ou atcd IVDU -Sujets à partenaires sexuels multiples ou		2 possibilités équivalentes : - Ag HBs + Ac anti-HBs - Ac anti-HBc et en cas de résultat positif : Ag HBs + Ac anti-HBs Pas de précision sur le test de contrôle en cas Ag HBs positif	

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités du dépistage	Populations à risque ciblées	Structures du dépistage	Tests biologiques recommandés	Commentaires
				atcd d'IST -HSH -Détenus -Sujets présentant une élévation chronique des ALAT ou des ASAT -Sujets présentant une infection par le VHC ou le VIH -Sujets dialysés -Femmes enceintes -Tous sujets lors de l'initiation d'un traitement immunosuppresseur			
Rein et al., 2010 (71) <i>Community-based hepatitis B screening programs in the US in 2008</i>	Enquête sur des programmes de dépistage du VHB (EU 2008). 55 programmes ont été identifiés (travail en collaboration avec la <i>National Task Force on Hepatitis</i> , recherche Internet, recherche de proche en proche par les programmes identifiés), parmi lesquels 35 ont répondu à l'enquête	Prévention de la transmission par vaccination des membres du foyer et des partenaires sexuels Éducation et prise en charge des patients VHB+ en vue de diminuer le risque de progression de la maladie et traitement le cas échéant Développement de stratégies de financement du traitement pour les individus requérant un traitement	Ciblé	Parmi les 30 programmes ayant répondu à cet item la majorité ciblait les populations originaires de pays endémiques : - 83 % : pop originaire de Chine et/ou Taiwan - 63 % : pop originaire du Vietnam - 50 % : pop originaire de Corée - 27 % : pop originaire de l'Asie du Sud-Est (hors Vietnam) - 7 % : descendants des Indiens d'Amérique ou d'Africains	Non disponible	Recherche d'Ag HBs (suivi des reco du CDC, sept 08)	Échantillon non exhaustif (centres de santé non contactés) 21 817 personnes dépistées en 2008 par l'ensemble des programmes interrogés Seuls 29 % de ces programmes de dépistage sont en mesure de proposer un traitement aux patients dépistés VHB+ (problème de financement du traitement) Hétérogénéité géographique (certains États ne bénéficiant pas de programmes de

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités du dépistage	Populations à risque ciblées	Structures du dépistage	Tests biologiques recommandés	Commentaires
				- 7 % : pop à risque née aux États-Unis - 3 % : Japonais			dépistage)
Robinson et al., 2005 (72) <i>The New Zealand Hepatitis B Screening Programme : screening coverage and prevalence of chronic hepatitis B infection</i>	2 organisations ont procédé au dépistage (<i>Hepatitis Foundation</i> : HF et <i>Northern Region Hepatitis Consortium</i> : NRHC) 2 laboratoires ont effectué les tests Analyse descriptive de la prévalence : résultats bruts et standardisés (âge, sexe) sur les données du recensement 2001	Identification précoce des patients ayant une hépatite chronique pour éviter ou retarder la progression de la maladie	Dépistage ciblé	Populations maori et asiatique âgées de 15 ans et plus	Programme de dépistage « pilote » organisé dans le nord de l'île Objectif du dépistage : dépister 70 % de la population ciblée (345 750 pers. sur les 500 000 que constituent ces deux groupes ethniques) Dépistage de juil 1999 à juin 2002 pour HF et avr 2000 à déc 2002 pour NRHC Dépistage opportuniste, invitations individuelles, campagne média et dans les églises Dépistage réalisé parfois dans des bus dédiés	Ag HBs (Abbott Architect 2000) si positif : Ag HBe, ALT, AFP si négatif : Ac anti- HBs Hypothèse faite que la détection positive de l'Ag HBs indique l'hépatite B chronique (les rares cas d'hépatite aiguë sont assimilés à une hépatite chronique)	Étude de prévalence plus qu'un programme de dépistage Programme le plus vaste conduit dans le monde (selon les auteurs) avec 177 328 pers. dépistées sur la période. Taux de couverture de 27,1 % (153 605/565 836) Le programme ne semblait pas proposer la prise en charge ultérieure du dépistage
Cornberg et al., 2007 (42) <i>Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus (HBV) infection : the German guidelines for the management</i>	Revue exhaustive de la littérature par grand thème de la recommandation Analyse critique de la littérature en double lecture Élaboration des recommandations	Limiter la transmission du virus Faire un usage rationnel des tests diagnostiques Éviter les complications de l'hépatite B	Dépistage ciblé sur facteurs de risque	Population à qui proposer le dépistage (reco grade A) et consensus 97 % -personnes originaires de pays endémiques, -sujets contacts de		Algorithmes de tests uniquement en situation diagnostique (suspicion d'hépatite aiguë, suspicion d'infection persistante) La combinaison Ag	

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités du dépistage	Populations à risque ciblées	Structures du dépistage	Tests biologiques recommandés	Commentaires
<i>of HBV infection</i>	par plusieurs groupes d'experts selon les thèmes (groupes pluridisciplinaires de professionnels de santé) Conférence de consensus organisée pour valider les recommandations Recommandations communes à <i>German Society for Digestive and Metabolic Diseases, German Society for Pathology, Society for Virology, Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition et The Competence Network for Viral Hepatitis</i>	chronique		personne infectée par le VHB, -personnel médical, -personne vivant en institution psychiatrique, -relations homosexuelles et/ ou partenaires multiples, -usage de drogue IV et antécédent, -hémodialyse, -patient infecté par le VIH ou le VHC, -donneurs de sang, organes, tissus, -personnes nécessitant un traitement immuno- suppresseur ou chimiothérapie, -femmes enceintes (Ag HBs uniquement), -enfant né de mère porteuse de l'Ag HBs, -élévation des transaminases, -cirrhose et cancer hépato-cellulaire		HBs + Ac anti-HBc semble être préconisée en « algorithme initial »	

<i>British Association for Sexual Health and HIV, 2006 (44)</i>	Recommandation selon la méthode AGREE (<i>Appraisal of Guidelines</i>)	Identifier les personnes infectées (hépatite chronique) Identifier les	Dépistage ciblé sur facteurs de risque (niveau de preuve II)	-Homosexuels et leurs partenaires -Prostituées et leurs partenaires	Recommandations destinées aux centres de prise en charge des maladies	Algorithme de dépistage disponible p. 88 3 possibilités	Fréquence de dépistage des individus à risque
---	--	---	--	--	--	--	---

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités du dépistage	Populations à risque ciblées	Structures du dépistage	Tests biologiques recommandés	Commentaires
<i>Sexually transmitted infections: UK national screening and testing guidelines</i>	<i>Research and Evaluation Instrument)</i> Revue de la littérature par un petit groupe d'experts, relecture par des professionnels du champ évalué Gradation des recommandations et du niveau de preuve scientifique	personnes immunisées Identifier les personnes non immunisées (vaccination)		-UDI et leurs partenaires -Personnes transfusées (sans précision concernant date de transfusion) -Needlestick recipient -Personnes infectées par le VIH -Partenaires sexuels d'une personne infectée par le VHB (Ag HBs positif) (niveau de preuve II) -Personnes originaires zone endémique	génito-urinaires (<i>genitourinary medicine clinics</i>)	(niveau de preuve II) : - Ag HBs + Ac anti-HBs + Ac anti-HBc - algorithme séquentiel avec soit Ag HBs en premier, soit Ac anti-HBc en premier Pas de précision sur le test de contrôle en cas Ag HBs positif	
<i>Australasian Society for HIV Medicine, 2008 (46)</i> <i>B positive. All you wanted to know about hepatitis B</i>	Non disponible	Non disponible	Dépistage ciblé sur facteurs de risque	La recommandation reprend les populations cibles de la recommandation <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> Populations supplémentaires : -indigènes australiens -patients sous traitement immunosuppresseur		Idem, la reco reprend celle de l'AASLD - Ag HBs + Ac anti-HBs OU Ac anti-HBc et en cas de résultat positif : Ag HBs + ac anti-HBs Si Ag HBs positif, Ac anti-HBc et autres tests du bilan diagnostique (Ag HBe, Ac anti-HBe, ALT, test détection ADN viral) Pas de précision sur le test de contrôle en cas Ag HBs positif	Recommandation destinée aux professionnels de premier recours

Organisme Référence	Méthode de recommandation	la	Objectifs dépistage	du	Modalités dépistage	du	Populations à risque ciblées	Structures dépistage	du	Tests biologiques recommandés	Commentaires
<i>Gastroenterological Society of Australia, 2008 (45)</i>	Non disponible		Non disponible		Dépistage ciblé sur facteurs de risque		(niveau preuve III) Personnes originaires d'un pays de forte endémie (liste détaillée) Personnes sous traitement immunosuppresseur Population indigène australienne Sujets contacts d'une personne infectée par le VHB Usage de drogue intraveineuse Relation homosexuelle Personnes incarcérées Personnes infectées par le VIH ou le VHC Hémodialyse	Non disponible		Pas d'algorithme de dépistage disponible Les tests sont identifiés dans le cadre du diagnostic d'hépatite chronique (objet de la recommandation)	Recommandation sur l'hépatite B chronique
<i>International Union against Sexually Transmitted Infections, 2001, 2010 (47,48)</i>	Non disponible		Non disponible		Dépistage ciblé sur facteur de risque Dans les pays où la prévalence < 1 %, dépistage des personnes à risque Dans les pays où la prévalence > 1 % dépistage de toutes les personnes qui se présentent pour un test d'IST		Dans les pays où la prévalence < 1 % : -personnes originaires d'un pays de forte endémie -relation homosexuelle -prostitution -usage de drogue intraveineuse -personnes infectées par le VIH -victimes de viol -personnes contacts d'une personne	Non disponible		Algorithmes de dépistage p.49 p.3-4 (Ia, B) 2 possibilités équivalentes : - Ac anti-HBc en premier - Ag HBs en premier Pas de précision sur le test de contrôle en cas Ag HBs positif Le test de détection des Ac anti-HBc est sujet au résultat faux	Gradation des recommandations en 2004

Organisme Référence	Méthode de recommandation	la	Objectifs dépistage	du	Modalités dépistage	du	Populations à risque ciblées	Structures dépistage	du	Tests biologiques recommandés	Commentaires
							infectée par le VHB Dans l'actualisation de 2004 : -tous les patients infectés par le VIH, spécialement ceux qui commencent un traitement HAART (<i>highly active anti- retroviral therapy</i>) -Patients qui débutent un traitement immunosuppresseur (dont chimiothérapie)			positif et les sujets Ac anti-HBc+ et Ag HBs- doivent être considérés comme possiblement non immunisés.	

- AFP : alpha-foetoprotéine ; Alat : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; Atcd : antécédent ; EU : Etats Unis ; HSH : homosexuel ; IV : par voie intraveineuse ; IVDU : intravenous drug use ; IST : infection sexuellement transmissible ; PCR : polymerase chain reaction – réaction en chaîne par polymérase ; UDI : utilisateur de drogue injectable

Annexe 4 – Synthèse des recommandations internationales pour le dépistage de l'hépatite C

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités du dépistage	Populations à risque ciblées	Structures du dépistage	Tests biologiques recommandés	Commentaires
<i>US Preventive Services Task Force</i> , 2004 (51,73)	Revue systématique de la littérature, critique et synthétique	Diagnostic précoce de l'infection pour améliorer l'état de santé des patients (résultats de santé à long terme : cirrhose, carcinome hépato- cellulaire, décès)	Contre le dépistage systématique chez les personnes asymptomatiques sans facteur de risque Ni pour ni contre le dépistage ciblé chez les personnes avec facteurs de risque (preuve insuffisante)	Facteurs de risque identifiés : -usage de drogue IV (et antécédents) -transfusion sanguine avant 1990 -dialyse -enfant né de mère infectée par le VHC -relations sexuelles avec un partenaire infecté		Enzyme immunoassay (EIA) Test EIA 3 ^e génération : Se = 94 % à 100 % (vs PCR ou RIBA) et Spé = 97 % VPP = 41 % dans population sans facteur de risque avec un test de 3 ^e génération dont la spécificité est de 97 % En cas de résultat positif, test de contrôle avec <i>recombinant immunoblot assay</i> (RIBA de 3 ^e génération)	Preuve suffisante que le dépistage permet de détecter l'infection à VHC dans la population générale mais la prévalence est faible et la majorité des personnes ne développeront pas de cirrhose ou d'autres pathologies hépatiques graves Pas de preuve que le dépistage améliore l'état de santé à long terme des personnes (cirrhose, carcinome hépato-cellulaire, décès), même à risque élevé d'infection Les traitements sont efficaces sur la charge virale (bon niveau de preuve) mais la preuve est limitée concernant l'efficacité sur l'état de santé à long terme, même les nouveaux traitements (INF pégylé, ribavirine).

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités dépistage	du	Populations à risque ciblées	Structures dépistage	du	Tests biologiques recommandés	Commentaires
									Les traitements sont longs et coûteux et le taux d'abandon est important du fait des effets secondaires. Effets indésirables du dépistage : stigmatisation, biopsies inutiles, effets secondaires des traitements
<i>Centers for Disease Control and Prevention, 1998, 2003, 2009 (49,54,74)</i>	Méthode disponible	non	Réduction du risque de maladie chronique par accès aux traitements antiviraux Prévention des autres facteurs de risque hépatiques par du conseil Prévention de la transmission du VHC par du conseil	Contre le dépistage généralisé Dépistage ciblé de populations à risque	-Usage de drogue -Transfusion de facteurs de coagulation avant 1987 -Transfusion sanguine et transplantation d'organe avant 1992 -Hémodialyse -Personne avec une élévation des transaminases -Enfant né de mère infectée par le VHC -Professionnels de santé suite à un accident d'exposition au sang			<i>Immunoassay</i> (tests EIA et CIA). Test sensible (> 97 %) et spécifique (> 99 %) mais VPP faible dans les populations où la prévalence est < 10 % En cas de résultat positif, test de contrôle avec un test plus spécifique <i>recombinant immunoblot assay</i> (RIBA) qui peut être réalisé sur un même échantillon ou test de détection ARN viral Un patient aura une sérologie positive si le test EIA et le test de contrôle sont positifs Algorithmes de dépistage disponibles p.15 (introduit la notion de	Dépistage non recommandé pour les professionnels de santé en systématique, les sujets contacts de personne infectée par le VHC (hors relations sexuelles), femmes enceintes Recommandation incertaine pour le dépistage en cas de transplantation de tissus, usage de drogue pernasale, tatouage et <i>piercing</i> , relations sexuelles avec des partenaires multiples, relations sexuelles au long cours avec une personne infectée par le VHC

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités dépistage	du	Populations risque ciblées	à	Structures dépistage	du	Tests biologiques recommandés	Commentaires
									signal to cut-off ratio) p.27	
<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> , 2004, 2009 (52,53)	Revue de la littérature Méthode d'élaboration des recommandations professionnelles selon <i>Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines</i>	Non précisés	Dépistage ciblé sur facteurs de risque (reco de classe I, niveau preuve B)		Populations ciblées définies dans les recommandations du CDC (1998)				Ac anti-VHC (tests EIA et CIA). Tests spécifiques (> 99 %) Test RIBA en voie de disparition vue la spécificité des tests EIA 3 ^e génération Test de détection ARN VHC Pas d'algorithme explicite Aucune donnée de performance des tests	Depuis la récente mise à disposition des PCR en temps réel et des tests TMA (<i>transcription-mediated amplification</i>), la PCR qualitative n'est plus utilisée
<i>Instituto Superiore di Sanita</i> , 2006 (60)	Conférence de consensus à l'initiative de l' <i>Instituto Superiore di Sanita</i> Revue systématique de la littérature critique et synthétique (plusieurs questions traitées : épidémiologie, caractéristiques des tests diagnostiques, histoire naturelle de la maladie) Recommandations élaborées par un groupe d'experts	Diagnostic précoce de l'infection chronique à VHC chez les personnes adultes asymptomatiques pour réduire la morbi-mortalité liée à l'infection à VHC (maladies chroniques du foie)	Contre le dépistage de masse quel que soit l'âge (la tranche d'âge née entre 1940 et 1949 était éligible du point de vue épidémiologique) Dépistage ciblé de populations à risque		-Usage de drogue IV (et antécédents) -Transfusion de facteurs de coagulation avant 1987 -Transfusion sanguine et transplantation d'organe avant 1992 -Hémodialyse -Partenaire d'une personne infectée par le VHC -Relations sexuelles avec des partenaires multiples qui ont une IST (et antécédents)				Pas de recommandation spécifique Tests diagnostiques sont nombreux et fiables (sensibilité et spécificité proches de 100 %)	Dépistage chez les professionnels de santé exclu de la recommandation Le cas des populations immigrées n'a pas été examiné Dépistage non recommandé pour les personnes qui ont une intervention chirurgicale programmée ou un acte médical invasif ainsi que la femme enceinte

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités dépistage	du Populations risque ciblées	à Structures dépistage	du Tests biologiques recommandés	Commentaires
	indépendants et pluridisciplinaire à partir de la revue de la littérature						
<i>Belgian Association for the Study of the Liver, 2003 (61)</i>	Recommandations d'un groupe d'experts dont la méthode d'élaboration n'est pas disponible	Non précisés	Contre le dépistage de masse Dépistage ciblé de populations à risque	-Transfusion sanguine et transplantation d'organe, chirurgie lourde, hémorragie digestive avant juillet 1990 -Hémodialyse -Usage de drogue IV et par voie nasale -Enfant né de mère infectée par le VHC -Partenaire d'une personne infectée par le VHC -Relations sexuelles avec des partenaires multiples qui ont une IST -Tatouage, <i>piercing</i> et acupuncture en l'absence d'instrument à usage unique -Soins reçus dans une zone où la prévalence est élevée -Personne infectée par le VIH ou le VHB		Tests ELISA de 3 ^e génération (fiabilité « accuracy » supérieure à 99 %) Test de confirmation par RIBA non nécessaire En cas de résultat positif, test de détection de l'ARN du VHC qualitatif	

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités dépistage	du	Populations risque ciblées	à	Structures dépistage	du	Tests biologiques recommandés	Commentaires
					-Personne avec une élévation des transaminases ou asthénie ou antécédent d'ictère					
Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 1999 (62)	Revue de la littérature et avis d'un comité médical (spécialistes en hépatologie, hématologie, gastro-entérologie, microbiologie, médecins omnipraticiens et médecins de santé publique)	Diagnostic du VHC chez les porteurs asymptomatiques afin de permettre une prise en charge thérapeutique adaptée et limiter la transmission (programme d'intervention auprès des personnes infectées par l'hépatite C lancé le 26 août 1999 par le ministère de la Santé et des Services sociaux)	Ciblé		• UDI et atcd UDI ; • facteurs de coagulation avant 1987 ; • hémodialyse ; • sang, PDS, ou organe d'un donneur VHC+ ; • sang, PDS, ou organes avant 1992 ; • élévation ALT ; • AES ou à un liquide biologique ; • enfants nés de mère VHC+ ; • détenus L'indication de dépistage systématique n'est pas clairement établie pour : • transplantation ou une implantation de tissus (cornée, peau, ovule, sperme, muscle) ; • utilisateurs de drogues par voie nasale ou par inhalation ;		Médecin traitant (consultation) suite à une recherche la systématique de présence de facteurs de risque		• Test EIA (fait en duplicata sur un même échantillon) • Confirmation au Laboratoire de santé publique du Québec : 2 nouveaux tests EIA + RIBA - Test de détection ARN VHC (qualitatif) réservé : -nouveau-né d'une mère infectée par le VHC ; -personne immunosupprimée ou hémodialysée avec résultat négatif au test anti-VHC ; -résultat de sérologie indéterminé ; -sérologie négative avec possibilité de période de fenêtre.	

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités dépistage	du	Populations risque ciblées	à	Structures dépistage	du	Tests recommandés	biologiques	Commentaires
					• tatouage ou <i>percing</i> ; • partenaires sexuels multiples ; • atcd MST ; • partenaires sexuels de longue date de personnes VHC+ ; • personnes venant de pays où l'hépatite C est endémique ; • personnes qui ont reçu des soins de santé dans un contexte ne respectant pas les recommandations usuelles de prévention des infections.						
Nakamura <i>et al.</i> , 2008 (75) Japon, programme national de dépistage			Instauré en 2002, dépistage généralisé pour les personnes entre 40 et 70 ans et dépistage ciblé des populations à risque de plus de 40 ans		-Personne avec une élévation des ALT -Personne ayant eu une chirurgie lourde -Transfusion à l'accouchement				Test de détection semi-quantitatif des Ac anti-VHC		Étude économique à partir du programme national de dépistage
<i>National Health Services</i> , 2009 (58,59).	Non disponible	Prise en charge et traitement éventuel Éviter la transmission du virus par des conseils de prévention Prise en charge des facteurs de risque pouvant aggraver	Dépistage ciblé sur facteur de risque	sur	-UDI (même une fois, même dans le passé) -Patient transfusé (avant sept 1991) ou autre produits dérivés du sang (avant 1986)		Professionnels de premier recours		Algorithme disponible Ac anti-VHC Si résultat positif, test de confirmation sur un second prélèvement et test de détection de		

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités dépistage	du	Populations à risque ciblées	Structures dépistage	du	Tests biologiques recommandés	Commentaires
		l'état hépatique (usage de drogue, consommation excessive d'alcool)			-Personne ayant reçu des soins dans un pays qui n'a pas les règles de contrôle de l'infection -Enfant né de mère infectée par le VHC -Partenaire sexuel d'une personne infectée par le VHC -Accident d'exposition au sang -Tatouage et <i>piercing</i> en l'absence de règles de contrôle de l'infection			l'ARN viral du VHC Si résultat négatif, nouveau test si suspicion d'infection récente (fenêtre sérologique)	
<i>British Association for Sexual Health and HIV, 2006 (44)</i>	Recommandation selon la méthode AGREE (<i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation Instrument</i>) Revue de la littérature par un petit groupe d'experts, relecture par des professionnels du champ évalué Gradation des recommandations et du niveau de preuve scientifique		Dépistage ciblé sur facteurs de risque (niveau de preuve II)		-UDI -Patient transfusé (sans précision concernant date de transfusion) - <i>Needlestick recipient</i> -Personne infectée par le VIH -Partenaire sexuel d'une personne infectée par le VHC (niveau de preuve II)	Recommandations destinées aux centres de prise en charge des maladies génito- urinaires (<i>genitourinary medicine clinics</i>) Test détection ARN VHC non disponible dans tous les laboratoires (laboratoires de référence)		Algorithme de dépistage disponible p. 90 Ac anti-VHC (EIA 2 ^e ou 3 ^e génération) (niveau de preuve II) Si test positif, test de contrôle (autre test EIA ou RIBA ou directement par test détection ARN VHC) (niveau de preuve II) test détection ARN VHC nécessaire si test de contrôle positif Si Ac anti-VHC négatif, pas besoin	Fréquence de dépistage des individus à risque

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités dépistage	du	Populations risque ciblées	à	Structures dépistage	du	Tests biologiques recommandés	Commentaires
									de test supplémentaire sauf si suspicion d'infection récente (niveau de preuve III)	
<i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i> , 2007 (63)	Conférence de consensus dont la méthode d'élaboration n'est pas présentée Les niveaux de preuve fournis ne sont pas explicités	Non disponible	Non disponible		Non disponible		Non disponible		Ac anti-VHC par EIA de 3 ^e ou 4 ^e génération (niveau preuve II-2) Si le ratio <i>signal cut- off</i> est suffisamment prédictif (S/CO ratio > 3 ou 4), le résultat peut être considéré comme positif dès le premier test (niveau preuve III). Sinon, test de détection ARN viral (test qualitatif) ou sur un second prélèvement, réaliser test EIA + test détection ARN viral (niveau preuve III)	La recommandation sur les tests biologiques ne distingue pas les situations cliniques de dépistage et de diagnostic.
<i>Australian Government Department of Health and Ageing</i> , 2007 (64) <i>Australasian Society for HIV Medicine</i> , 2008 (76)	Recommandations dont la méthode d'élaboration n'est pas disponible Recommandations communes à : <i>Hepatitis C Subcommittee of the Ministerial Advisory Committee on AIDS, Sexual Health and</i>	Non disponible	Non disponible		Le risque des populations suivantes doit être évalué avant de proposer le test : -usage de drogue intraveineuse -antécédent d'incarcération -transplantation d'organe ou transfusion sanguine avant		Professionnels de premier recours		Ac anti-VHC (test immunologique) En cas de résultat négatif, pas de test supplémentaire nécessaire pour conclure En cas de résultat positif, un test de confirmation est nécessaire (test immunologique différent). Si le test	Pas de politique équivalente pour l'hépatite B La recommandation sur les tests biologiques ne distingue pas les situations cliniques de dépistage et de diagnostic. <i>Australasian Society for HIV Medicine</i> fait référence

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités dépistage	du	Populations risque ciblées	à	Structures dépistage	du	Tests biologiques recommandés	Commentaires
	<i>Hepatitis and the Blood Borne Virus and STIs Subcommittee of the Australian Population Health Development Principal Committee</i>				février 1990 -tatouage et <i>piercing</i> -personne originaire d'un pays où la prévalence de l'hépatite C est élevée -partenaire sexuel d'une personne infectée par VHC				de confirmation est positif, conclusion positive En cas de discordance, plusieurs possibilités : test immunologique sur un second prélèvement à distance, test de détection ARN VHC sur un prélèvement dédié Si test détection ARN VHC positif, conclusion positive Si résultat négatif, un nouveau dépistage à distance est nécessaire (test immunologique et/ou test détection ARN VHC)	explicitement aux recommandations de l' <i>Australian Government Department of Health and Ageing</i> et en fait une présentation moins précise (tests identifiés mais pas d'algorithme, pas de distinction des situations cliniques de dépistage et de diagnostic)
<i>International Union against Sexually Transmitted Infections, 2001 (48)</i>	Non disponible	Non disponible	Dépistage ciblé sur facteurs de risque		-usage de drogue intraveineuse -transfusion avant 1991 -accidents d'exposition au sang avec un « donneur » infecté ou dont le statut est douteux -partenaire sexuel d'une personne infectée -relation homosexuelle		Non disponible		Ac anti-VHC (test EIA, généralement ELISA). Avec les tests ELISA de 3 ^e génération (Se et Spé > 95 %), en cas de résultat positif, pas besoin de confirmation par RIBA Un test EIA 3 ^e génération ou RIBA positif 6 mois après indique une hépatite C chronique	

Organisme Référence	Méthode de la recommandation	Objectifs du dépistage	Modalités dépistage	du	Populations risque ciblées	à	Structures dépistage	du	Tests biologiques recommandés	Commentaires
					-prostitution -Tatouage -Consommation excessive d'alcool -Ancien détenu				Les tests de détection de l'ARN du VHC sont indiqués en cas de résultat douteux par la sérologie	
<i>International Society of Nephrology, 2008 (65)</i> <i>KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, ant treatment of hepatitis C in chronic kidney disease</i>	Recommandations fondées sur la méthode Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)	Non disponible	Dépistage était fortement recommandé chez les personnes en hémodialyse (entrée en hémodialyse et transfert d'un centre de dialyse à un autre) et chez les candidats à la greffe rénale Recommandation de niveau intermédiaire en faveur d'un dépistage de tous les patients ayant une maladie rénale chronique				Centres d'hémodialyse		Selon la prévalence faible ou élevée du VHC dans le centre d'hémodialyse, le dépistage était recommandé par un test EIA ou directement par une recherche de l'ARN du VHC (recommandation de niveau intermédiaire). En cas d'Ac anti-VHC positifs, la recherche de l'ARN du VHC était recommandée (recommandation de niveau intermédiaire). En cas d'absence d'infection, le dépistage par un test EIA devait être renouvelé tous les 6 à 12 mois (recommandation de niveau intermédiaire)	

- AES : accident d'exposition au sang ; Alat : alanine aminotransférase ; atcd : antécédent ; CIA : *Carbon immunoassay* ; CDC : *Centers for Disease Control and Prevention* ; EIA : *enzyme immunoassay* ; ELISA : *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay* ; INF péglé : interféron péglé ; IST : infection sexuellement transmissible ; IV : par voie intraveineuse ; MST : maladie sexuellement transmissible ; PCR : *polymerase chain reaction* – réaction en chaîne par polymérase ; PDS : prise de sang ; RIBA : *Recombinant Immuno Blot Assay* ; se : sensibilité ; spé : spécificité ; TMA : *transcription mediated amplification* ; UDI : utilisateur de drogue injectable ; VPP : valeur prédictive positive

Annexe 5 – Combinaison des marqueurs du VHB (Ac anti-HBc, Ag HBs, Ac anti-HBs) mesurés dans l'échantillon d'ensemble des personnes à risque de l'enquête de prévalence de l'hépatite B réalisée par l'InVS en 2004 (effectif et prévalence redressée)

Ensemble des individus à risque (n = 10 522)						
Ac anti-HBc	Ag HBs	Ac anti-HBs	n	Prévalence	IC 95 %	
-	-	-	18	0,06 %	0,03 %	0,16 %
-	-	+	22	0,33 %	0,17 %	0,65 %
-	-	? (soit - soit +)*	8 919	91,24 %	90,18 %	92,20 %
+	-	-	395	1,79 %	1,36 %	2,35 %
+	-	+	1 073	5,97 %	5,20 %	6,86 %
+	-	? (considérés comme +)	5	0,02 %	0,01 %	0,07 %
-	+	-	0	0,00 %		
-	+	+	0	0,00 %		
-	+	? (considérés comme -)	1	0,00 %	0,00 %	0,01 %
+	+	-	0	0,00 %		
+	+	+	2	0,00 %	0,00 %	0,01 %
+	+	? (considérés comme -)	87	0,57 %	0,33 %	1,00 %
		Total	10 522			

▪ * selon la règle de décision présentée dans le tableau 4

Source : analyse spécifique réalisée par l'InVS en mai 2010 à partir de la base de données issue de l'enquête de prévalence de 2004. Le statut immunitaire était obtenu à partir de la combinaison des trois marqueurs du VHB mesurés dans l'enquête (Ac anti-HBc, Ag HBs, Ac anti-HBs). La prévalence des ces différentes combinaisons dans les différentes populations cibles et dans l'échantillon d'ensemble des personnes à risque a été redressée pour tenir compte du plan de sondage complexe de l'enquête.

Annexe 6 – Résultats de l'analyse médico-économique par population cible

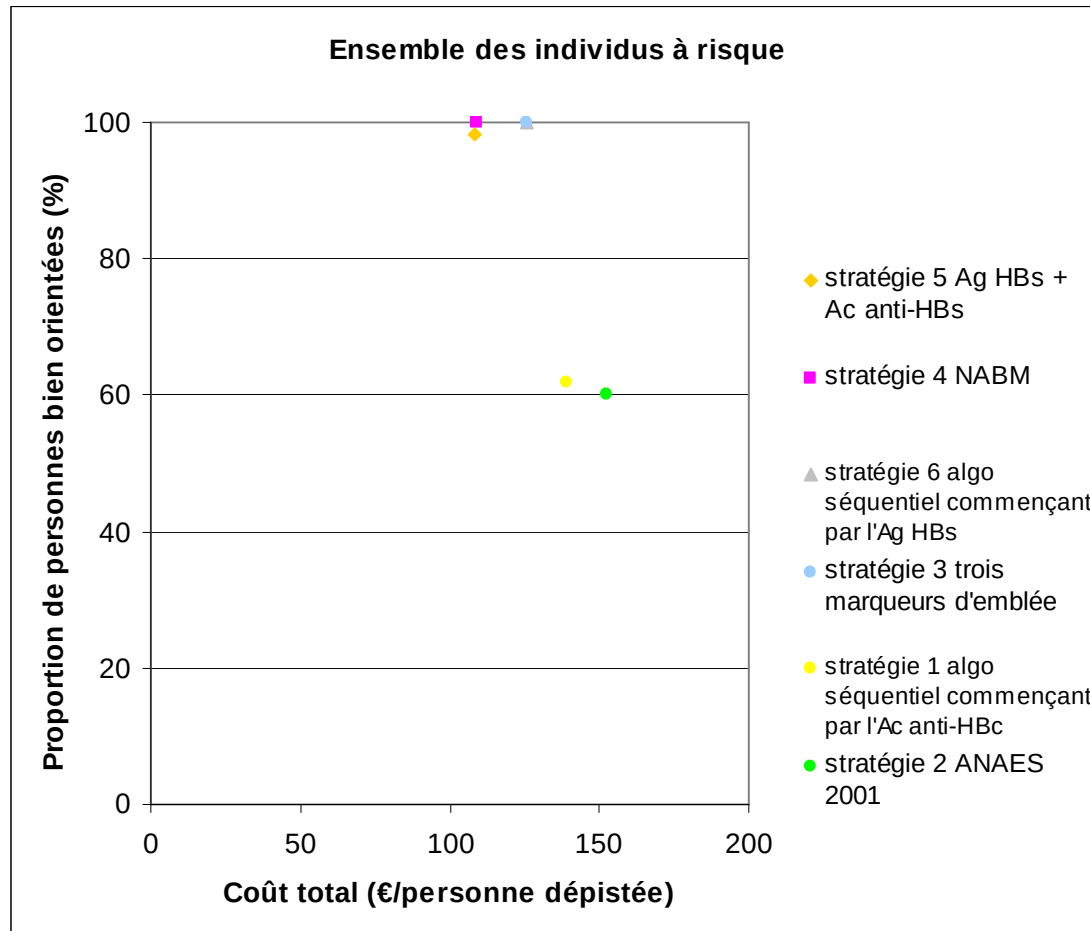
La colonne rapport coût/efficacité (€ / sujet bien orienté supplémentaire) était calculée comme suit : coût total de la stratégie 4 (NABM) – coût total de la stratégie 5 « Ag HBs + Ac anti- HBs » / efficacité de la stratégie 4 (NABM) – efficacité de la stratégie 5 « Ag HBs + Ac anti- HBs » (10 928 – 10 823 / 100 – 98,2 = 59 € / sujet bien orienté supplémentaire pour l'exemple de l'échantillon d'ensemble des personnes à risque)

Stratégie biologique de dépistage	coût des tests biologiques de dépistage (€) (100 personnes)	coût de la vaccination (€) (100 personnes)	coût des bilans biologiques (en cas d'hép B active + contrôle bio à 3 mois) (€) (100 personnes)	coût total strat (€) (100 personnes)	part du coût total supportée par l'Assurance maladie (€) (100 personnes)	part du coût total supportée par les ménages (€) (100 personnes)	part test bio dépistage /coût total strat	part vaccination/coût total strat	part bilans bio/coût total strat	part de coût inutile/coût total strat	efficacité (nbre sujets bien orientés) (100 personnes)	rapport coût/efficacité (€/sujet bien orienté supplémentaire)
Ensemble des individus à risque dans l'enquête de l'InVS 2004 (n = 10 522)												
strat 5 Ag HBs + Ac anti-HBs	4 022	6 742	59	10 823	7 014	3 809	23,8 %	62,3 %	0,5 %	2,0 %	98,2	
strat 4 NABM	4 157	6 524	247	10 928	7 060	3 868	36,8 %	59,7 %	2,3 %	1,7 %	100,0	59
strat 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs	5 890	6 524	165	12 579	8 051	4 529	32,0 %	51,9 %	1,3 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 3 trois marqueurs d'emblée	5 912	6 524	165	12 601	8 064	4 537	33,0 %	51,8 %	1,3 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 1 dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc	2 572	11 150	165	13 886	9 192	4 695	42,4 %	80,3 %	1,2 %	33,3 %	62,0	dominée
strat 2 Anaes 2001	4 022	11 150	59	15 231	9 998	5 232	38,8 %	73,2 %	0,4 %	30,4 %	60,2	dominée

Les stratégies sont classées par ordre croissant de coût total.

La stratégie la moins coûteuse est la stratégie de référence.

Une stratégie est dominée si elle est plus coûteuse et moins efficace ou aussi efficace qu'une autre (dont la stratégie de référence).



Stratégie biologique de dépistage	coût des tests biologiques de dépistage (€) (100 personnes)	coût de la vaccination (€) (100 personnes)	coût des bilans biologiques (en cas d'hép B active + contrôle bio à 3 M) (€) (100 personnes)	coût total strat (€) (100 personnes)	part test bio dépistage/coût total strat	part vaccination/coût total strat	part bilans bio/coût total strat	part de coût inutile / coût total strat	efficacité (nbre sujets bien orientés) (100 personnes)	rapport coût/efficacité (€/sujet bien orienté supplémentaire)
Personnes ayant eu des partenaires sexuels occasionnels au cours des 12 derniers mois (n = 1 986)										
strat 5 Ag HBs + Ac anti-HBs	4 023	6 782	145	10 950	23,2 %	61,9 %	1,3 %	1,6 %	98,5	
strat 4 NABM	4 158	6 602	303	11 062	36,4 %	59,7 %	2,7 %	1,4 %	100,0	76
strat 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs	5 860	6 602	233	12 694	31,7 %	52,0 %	1,8 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 3 trois marqueurs d'emblée	5 913	6 602	233	12 747	32,6 %	51,8 %	1,8 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 1 dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc	2 539	11 263	233	14 035	41,8 %	80,2 %	1,7 %	33,2 %	61,7	dominée
strat 2 Anaes 2001	4 023	11 263	145	15 431	38,3 %	73,0 %	0,9 %	30,2 %	60,2	dominée
Personnes originaires de pays de moyenne endémie (n = 2 408)										
strat 5 Ag HBs + Ac anti-HBs	4 023	7 721	45	11 788	24,1 %	65,5 %	0,4 %	3,3 %	96,8	
strat 4 NABM	4 158	7 331	385	11 874	33,9 %	61,7 %	3,2 %	2,8 %	100,0	27
strat 1 dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc	2 838	10 262	234	13 335	30,2 %	77,0 %	1,8 %	22,0 %	75,9	dominée
strat 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs	5 896	7 331	234	13 461	30,9 %	54,5 %	1,7 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 3 trois marqueurs d'emblée	5 912	7 331	234	13 478	43,7 %	54,4 %	1,7 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 2 Anaes 2001	4 023	10 262	45	14 330	41,3 %	71,6 %	0,3 %	20,5 %	72,7	dominée

Stratégie de dépistage biologique	coût des tests biologiques de dépistage (€) (100 personnes)	coût de la vaccination (€) (100 personnes)	coût des bilans biologiques (en cas d'hép B active + contrôle bio à 3 M) (€) (100 personnes)	coût total strat (€) (100 personnes)	part test bio dépistage/coût total strat	part vaccination/coût total strat	part bilans bio/coût total strat	part de coût inutile / coût total strat	efficacité (nbre sujets bien orientés) (100 personnes)	rapport coût/efficacité (€/sujet bien orienté supplémentaire)
Personnes originaires de pays de forte endémie (n = 829)										
strat 4 NABM	4 158	4 366	1 472	9 997	38,6 %	43,7 %	14,7 %	10,6 %	100,0	
strat 5 Ag HBs + Ac anti-HBs	4 023	5 608	415	10 045	40,0 %	55,8 %	4,1 %	12,4 %	89,8	dominée
strat 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs	5 761	4 366	1 019	11 147	36,1 %	39,2 %	9,1 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 3 trois marqueurs d'emblée	5 913	4 366	1 018	11 297	36,8 %	38,7 %	9,0 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 2 Anaes 2001	4 023	6 865	416	11 304	51,0 %	60,7 %	3,7 %	22,1 %	69,3	dominée
strat 1 dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc	3 856	6 865	1 018	11 740	50,4 %	58,5 %	8,7 %	21,3 %	79,5	dominée
Séjour de > 3 mois dans un pays de moyenne endémie (n = 3 603)										
strat 5 Ag HBs + Ac anti-HBs	4 023	7 688	34	11 745	23,0 %	65,5 %	0,3 %	2,5 %	97,6	
strat 4 NABM	4 158	7 394	290	11 842	34,0 %	62,4 %	2,5 %	2,1 %	100,0	40
strat 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs	5 900	7 393	178	13 470	29,9 %	54,9 %	1,3 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 3 trois marqueurs d'emblée	5 912	7 393	177	13 482	30,8 %	54,8 %	1,3 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 1 dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc	2 704	10 709	177	13 590	43,4 %	78,8 %	1,3 %	24,4 %	72,7	dominée
strat 2 Anaes 2001	4 023	10 708	34	14 764	40,0 %	72,5 %	0,2 %	22,5 %	70,3	Dominée

Stratégie biologique de dépistage	coût des tests biologiques de dépistage (€) (100 personnes)	coût de la vaccination (€) (100 personnes)	coût des bilans biologiques (en cas d'hép B active + contrôle bio à 3 M) (€) (100 personnes)	coût total strat (€) (100 personnes)	part test bio dépistage/coût total strat	part vaccination/coût total strat	part bilans bio/coût total strat	part de coût inutile / coût total strat	efficacité (nbre sujets bien orientés) (100 personnes)	rapport coût/efficacité (€/sujet bien orienté supplémentaire)
Séjour de > 3 mois dans un pays de forte endémie (n = 1 475)										
strat 5 Ag HBs + Ac anti-HBs	4 023	6 534	186	10 743	29,7 %	60,8 %	1,7 %	6,7 %	94,1	
strat 4 NABM	4 158	5 817	799	10 775	37,3 %	54,0 %	7,4 %	5,7 %	100,0	5
strat 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs	5 845	5 817	535	12 197	33,0 %	47,7 %	4,4 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 3 trois marqueurs d'emblée	5 913	5 817	534	12 265	33,9 %	47,4 %	4,4 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 1 dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc	3 193	9 080	534	12 807	45,6 %	70,9 %	4,2 %	25,5 %	73,2	dominée
strat 2 Anaes 2001	4 023	9 080	187	13 289	44,5 %	68,3 %	1,4 %	24,6 %	67,3	dominée
Proche d'un porteur chronique de l'AgHBs (n=182)										
strat 5 Ag HBs + Ac anti-HBs	4 023	5 173	783	9 979	32,0 %	51,8 %	7,8 %	1,6 %	98,7	
strat 4 NABM	4 158	5 018	915	10 091	39,9 %	49,7 %	9,1 %	1,3 %	100,0	87
strat 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs	5 628	5 018	858	11 504	35,0 %	43,6 %	7,5 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 3 trois marqueurs d'emblée	5 913	5 018	858	11 789	35,3 %	42,6 %	7,3 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 1 dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc	3 194	9 077	858	13 130	42,9 %	69,1 %	6,5 %	30,9 %	66,6	dominée
strat 2 Anaes 2001	4 023	9 077	783	13 883	42,6 %	65,4 %	5,6 %	29,2 %	65,4	dominée

Stratégie biologique de dépistage	coût des tests biologiques de dépistage (€) (100 personnes)	coût de la vaccination (€) (100 personnes)	coût des bilans biologiques (en cas d'hép B active + contrôle bio à 3 M) (€) (100 personnes)	coût total strat (€) (100 personnes)	part test bio dépistage/coût total strat	part vaccination/coût total strat	part bilans bio/coût total strat	part de coût inutile / coût total strat	efficacité (nbre sujets bien orientés) (100 personnes)	rapport coût/efficacité (€/sujet bien orienté supplémentaire)
Séjour en institution psychiatrique (n = 486)										
strat 5 Ag HBs + Ac anti-HBs	4 023	7 180	6	11 209	25,9 %	64,1 %	0,1 %	4,8 %	95,6	
strat 4 NABM	4 158	6 638	495	11 291	35,6 %	58,8 %	4,4 %	4,1 %	100,0	18
strat 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs	5 911	6 638	269	12 818	31,4 %	51,8 %	2,1 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 3 trois marqueurs d'emblée	5 913	6 638	269	12 820	32,4 %	51,8 %	2,1 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 1 dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc	2 900	10 059	269	13 228	44,7 %	76,0 %	2,0 %	25,9 %	71,9	dominée
strat 2 Anaes 2001	4 023	10 059	6	14 089	42,0 %	71,4 %	0,0 %	24,3 %	67,4	dominée
Usagers de drogue par voie intraveineuse (n = 92)										
strat 2 Anaes 2001	4 023	6 073	198	10 294	39,1 %	59,0 %	1,9 %	26,5 %	51,9	
strat 4 NABM	4 158	3 341	3 018	10 518	38,3 %	31,8 %	28,7 %	25,3 %	100,0	5
strat 5 Ag HBs + Ac anti-HBs	4 023	6 464	198	10 685	38,3 %	60,5 %	1,9 %	29,2 %	74,4	dominée
strat 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs	5 841	3 341	1 715	10 898	38,2 %	30,7 %	15,7 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 3 trois marqueurs d'emblée	5 914	3 341	1 715	10 970	53,2 %	30,5 %	15,6 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 1 dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc	4 094	6 073	1 715	11 883	49,8 %	51,1 %	14,4 %	23,0 %	77,6	dominée

Stratégie biologique de dépistage	coût des tests biologiques de dépistage (€) (100 personnes)	coût de la vaccination (€) (100 personnes)	coût des bilans biologiques (en cas d'hép B active + contrôle bio à 3 M) (€) (100 personnes)	coût total strat (€) (100 personnes)	part test bio dépistage/coût total strat	part vaccination/coût total strat	part bilans bio/coût total strat	part de coût inutile / coût total strat	efficacité (nbre sujets bien orientés) (100 personnes)	rapport coût/efficacité (€/sujet bien orienté supplémentaire)
Usagers de drogue par voie nasale (n = 368)										
strat 5 Ag HBs + Ac anti-HBs	4 023	6 907	115	11 045	24,0 %	62,5 %	1,0 %	4,8 %	95,7	
strat 4 NABM	4 158	6 381	589	11 127	36,2 %	57,3 %	5,3 %	4,0 %	100,0	19
strat 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs	5 870	6 381	371	12 622	31,9 %	50,6 %	2,9 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 3 trois marqueurs d'emblée	5 912	6 381	371	12 664	32,8 %	50,4 %	2,9 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 1 dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc	2 652	10 884	371	13 907	42,2 %	78,3 %	2,7 %	32,4 %	63,0	dominée
strat 2 Anaes 2001	4 023	10 884	115	15 022	39,4 %	72,5 %	0,8 %	30,0 %	58,6	dominée
Personnes tatouées (n = 1 053)										
strat 5 Ag HBs + Ac anti-HBs	4 023	6 987	7	11 017	23,2 %	63,4 %	0,1 %	3,6 %	96,7	
strat 4 NABM	4 158	6 585	357	11 100	36,2 %	59,3 %	3,2 %	3,1 %	100,0	25
strat 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs	5 910	6 585	202	12 698	31,7 %	51,9 %	1,6 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 3 trois marqueurs d'emblée	5 912	6 585	202	12 700	32,7 %	51,9 %	1,6 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 1 dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc	2 556	11 204	202	13 963	42,3 %	80,2 %	1,4 %	33,1 %	62,0	dominée
strat 2 Anaes 2001	4 023	11 204	7	15 234	38,8 %	73,5 %	0,0 %	30,3 %	58,7	dominée

Stratégie biologique de dépistage	coût des tests biologiques de dépistage (€) (100 personnes)	coût de la vaccination (€) (100 personnes)	coût des bilans biologiques (en cas d'hép B active + contrôle bio à 3 M) (€) (100 personnes)	coût total strat (€) (100 personnes)	part test bio dépistage/coût total strat	part vaccination/coût total strat	part bilans bio/coût total strat	part de coût inutile / coût total strat	efficacité (nbre sujets bien orientés) (100 personnes)	rapport coût/efficacité (€/sujet bien orienté supplémentaire)
Personnes piercées (n = 5 398)										
strat 5 Ag HBs + Ac anti-HBs	4 023	6 861	21	10 905	22,7 %	62,9 %	0,2 %	1,4 %	98,8	
strat 4 NABM	4 158	6 711	151	11 020	36,5 %	60,9 %	1,4 %	1,2 %	100,0	93
strat 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs	5 905	6 711	94	12 710	31,7 %	52,8 %	0,7 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 3 trois marqueurs d'emblée	5 913	6 711	94	12 718	32,7 %	52,8 %	0,7 %	0,0 %	100,0	dominée
strat 1 dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc	2 472	11 487	94	14 053	42,0 %	81,7 %	0,7 %	34,0 %	60,7	dominée
strat 2 Anaes 2001	4 023	11 487	21	15 530	38,1 %	74,0 %	0,1 %	30,8 %	59,5	dominée

Annexe 7 – Estimation de la taille des populations à risque cibles du dépistage de l'hépatite B

Estimation du nombre de personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples

Nous avons pu estimer le nombre de personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples à partir des résultats de l'enquête sur le « Contexte de la sexualité en France » (Enquête CSF) 2006 (67).

« Les nombres moyens de partenaires des femmes et des hommes au cours des douze derniers mois s'élèvent respectivement à 1,0 et 1,3. Les femmes rapportent moins que les hommes avoir eu au moins 2 partenaires au cours de la période : **7,1 % des femmes et 12,5 % des hommes**. Ces proportions sont les plus élevées aux âges jeunes qui correspondent aux périodes de recherche de partenaires : elles atteignent leur **maximum à 18-19 ans pour les femmes (22,3 %) et pour les hommes à 20-24 ans (31,7 %)**. Au-delà de 25 ans, phase de la vie où la grande majorité des personnes sont en couple, les proportions de personnes qui ont plus d'un partenaire diminuent progressivement et se rapprochent entre femmes et hommes (graphique 3, histogramme présentant la proportion des personnes déclarant au moins deux partenaires dans les douze derniers mois (en %) en fonction des différentes classes d'âge).

À noter qu'une proportion relativement faible des femmes et des hommes vivant en couple depuis au moins un an (2,8 % des femmes et 5,3 % des hommes) ont déclaré avoir eu au moins un partenaire sexuel autre que leur conjoint au cours des 12 derniers mois. »

Ainsi, le nombre de personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples s'élèverait à un total de **4 564 355** personnes (cf. tableau ci-dessous).

Classe d'âge	Proportion de personnes déclarant au moins deux partenaires dans les douze derniers mois (%) Enquête CSF 2006		Effectif de la classe d'âge dans le dernier recensement de l'Insee 2006		Effectif des personnes déclarant au moins deux partenaires dans les douze derniers mois	
	Femme	Homme	Femme (15-19 ans)	Homme (15-19 ans)	Femme	Homme
18-19 ans	22	27	2 112 394	2 020 017	464 727	545 405
20-24	19	32	2 016 484	2 003 002	383 132	640 961
25-34	9	17	4 060 333	4 122 775	365 430	700 872
35-39	7	9	2 219 151	2 262 005	155 341	203 580
40-49	5	7	4 373 936	4 529 324	218 697	317 053
50-59	2	8	4 113 289	4 287 661	82 266	343 113
60-69	1	4	2 670 412	2 926 844	26 704	117 074
Total					1 696 297	2 868 058

Les personnes de moins de 18 ans et de plus de 69 ans n'étaient pas incluses dans l'enquête CSF.

Estimation du nombre de personnes toxicomanes utilisant des drogues par voie intraveineuse ou intranasale

L'Observatoire français des drogues et des toxicomanies a rapporté les résultats suivants issus des enquêtes du Baromètre santé 2000 et 2005 (77,78).

Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 12-75 ans en 2005 (Baromètre santé 2005) :

- cocaïne : expérimentateurs 1,1 million dont occasionnels **250 000** ;
- héroïne : expérimentateurs 360 000.

L'estimation du nombre de consommateurs occasionnels d'héroïne n'était pas disponible.

Nous avons donc appliqué la même proportion que pour les consommateurs de cocaïne, soit un nombre de consommateurs occasionnels d'héroïne de **81 818**.

- Expérimentation : au moins un usage au cours de la vie (cet indicateur sert principalement à mesurer la diffusion d'un produit dans la population).

- Usage occasionnel : au moins un usage dans l'année (pour le tabac, il s'agit des personnes déclarant fumer ne serait-ce que de temps en temps).

- Usage régulier : tabagisme quotidien, au moins trois consommations d'alcool dans la semaine, usage de somnifères ou tranquillisants dans la semaine, 10 consommations de cannabis dans le mois.

Expérimentation de substances psychoactives suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18 à 64 ans (en %)

	Ensemble N = 23 746	18-25 ans N = 4 065	26-44 ans N = 10 679	45-64 ans N = 9 002	Hommes N = 11 624	Femmes N = 12 122
Cocaïne	2,8	3,4	3,9	1,3	4,1	1,6
Héroïne	0,9	0,9	1,2	0,4	1,3	0,4

Source : Baromètre santé 2005, Inpes, exploit. OFDT

Le Baromètre santé 2000 est une enquête en population générale menée par téléphone suivant un sondage à deux degrés (ménage puis individu). En 2005, pour faire face à l'abandon récent du téléphone filaire au profit du mobile, un échantillon d'environ 4 000 individus issus de ménages ne possédant qu'un téléphone mobile a été interrogé en plus des 26 500 individus possédant une ligne fixe à leur domicile. Toutefois, ces enquêtes rendent difficilement compte des consommations peu fréquentes au sein de la population française. Si l'usage récent de cannabis est suffisamment important pour être appréhendé par ces enquêtes, ce n'est pas toujours le cas des produits comme l'héroïne, la cocaïne ou l'ecstasy pour lesquels il semble plus prudent de n'observer que les tendances d'évolution de l'expérimentation (expérimentation : au moins un usage au cours de la vie) (cet indicateur sert principalement à mesurer la diffusion d'un produit dans la population). Par ailleurs, certaines populations marginalisées, qui occupent une place importante parmi les consommateurs de drogues, échappent aux dispositifs classiques d'enquête par téléphone ou au domicile des personnes. L'estimation du nombre de consommateurs d'opiacés ou de cocaïne doit dès lors reposer sur d'autres méthodes (77).

En 2005, les taux de refus ont été les suivants : 27,0 % pour les ménages de la liste blanche, 5,2 % pour les individus, 7,5 % des individus ayant abandonné en cours d'entretien. Ces taux apparaissent plus élevés concernant les ménages de la liste rouge (respectivement 37,8 %, 7,3 % et 9,6 %). L'échantillon comprend finalement 30 514 individus de 12 à 75 ans.

Estimation du nombre de patients ayant reçu ou susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives : hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe, etc.

- hémophiles : environ **5 000** hémophiles ont été estimés en France par l'Association française des hémophiles <http://www.afh.asso.fr/pages/FDmaladie0.php> (site consulté le 10 mars 2010) ;
- personnes dialysées : selon l'Agence de biomédecine, d'après les données du Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN) au 31/12/2008, **31 436** malades étaient en dialyse (données obtenues à partir de 20 régions sauf Aquitaine et les Pays de la Loire en raison du manque d'exhaustivité dans l'enregistrement des cas, régions déclarant respectivement **1 499 et 1 264** malades en dialyse) (79) ;
- personnes en insuffisance rénale susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives : nous avons estimé que ces personnes correspondaient à l'incidence de l'insuffisance rénale terminale nécessitant un traitement de suppléance. Selon l'Agence de biomédecine, d'après les données du Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN), en 2008, **8 033** nouveaux patients avaient débuté un premier traitement de suppléance (dialyse ou greffe préemptive) pour insuffisance rénale terminale (patients résidant dans les 20 régions considérées sauf Aquitaine et les Pays de la Loire en raison du manque d'exhaustivité dans l'enregistrement des cas, régions déclarant respectivement **256 et 273** nouveaux cas) ;

L'estimation de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) était difficile, l'ALD 19 ne répondant pas à la question (« L'ALD 19 a pour libellé « néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif ». Les malades relevant de cette ALD ne présentent donc pas tous une insuffisance rénale chronique. L'introduction du code CIM 10 N18 correspondant au libellé « insuffisance rénale chronique » et sous réserve des pratiques de codage (plutôt dans le sens d'une sous-déclaration), est censé permettre de mieux identifier la population des IRC. Mais un volume non quantifié de malades diabétiques ou hypertendus, déjà en ALD 8 ou 12 avant le passage en IRC et ne sont pas forcément reclassés, or ces catégories de malades sont susceptibles de déterminer des variations importantes des taux ») ;

- candidats à une greffe d'organe : liste d'attente au 1^{er} janvier 2008 : **7 692** personnes au total <http://www.agence-biomedecine.fr/agence/les-chiffres.html> (site consulté le 10 mars 2010, dernière mise à jour 08 juin 2009).

Estimation du nombre de sujets adultes accueillis dans les institutions psychiatriques

La Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) a estimé à environ **306 000** le nombre de patients suivis à temps complet dans les secteurs de psychiatrie générale en 2000, soit 27 % de la file active. Selon les rapports de secteurs rénovés, en 2000, l'ensemble des équipes des secteurs ont vu, au moins une fois dans l'année, **1 150 000** patients (80).

Annexe 7 - Références

1. Pol S. Epidémiologie et histoire naturelle de l'hépatite B. *Rev Prat* 2005;55(6):599-606.
2. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Prévention de l'hépatite B auprès des personnes les plus exposées. Repères pour votre pratique 2005. <<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/931.pdf>> [consulté en 11/2009].
3. Zarski JP, Souvignet C. Physiopathologie de l'infection virale C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26(Spec No 2):B154-62.
4. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Hépatite C. Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. Document à l'usage des médecins. Saint-Denis: Inpes; 2007. <http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/officiels/vhc/2007-hvc-medecins-inpes.pdf>
5. Lucidarme D. Hépatite C et usage de drogue : épidémiologie, dépistage, histoire naturelle et traitement. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26(Spec No 2):B112-20.
6. Institut de veille sanitaire. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice: InVS; 2007.
7. Dhumeaux D, Antona D, Letort MJ, Lévy-Bruhl D, Brouard C, Delarocque-Astagneau E, *et al.* Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. Numéro thématique. *BEH* 2009;(20-21).
8. Institut de veille sanitaire. Nouveau dispositif de notification anonymisée des maladies infectieuses à déclaration obligatoire. Circulaire DGS/SD5C/SD6A n° 2003/60 du 10 février 2003. *BEH* 2003;(12-13).
9. Antona D, Lévy-Bruhl D, Delarocque-Astagneau E, Meffre C, Desenclos JC. L'hépatite B en France : épidémiologie et santé publique. In: Marcellin P, Asselah T, ed. *Hépatites virales*. Paris: Doin; 2008. p. 1-19.
10. Association française pour l'étude du foie, Société nationale française de gastroentérologie, Association française de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation, Groupe français d'étude moléculaire des hépatites, Club d'histopathologie digestive et hépatique, Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale, *et al.* Hépatite C : dépistage et traitement. Texte court. Conférence de consensus, 16-17 janvier 1997. Cité des sciences et de l'industrie - La Villette, Paris. Paris: Andem; 1997.
11. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dépistage de l'hépatite C. Populations à dépister et modalités du dépistage. Recommandations du comité d'experts réuni par l'Anaes. Paris: Anaes; 2001.
12. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus). Paris: Anaes; 2001.
13. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Diagnostic biologique des hépatites virales. *Concours med* 1996;118(Suppl 39):3-22.
14. Pawlotsky JM. Prise en charge des malades atteints d'hépatite C. Place des tests virologiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26(Spec No 2):B180-7.
15. Décision de la Commission du 3 février 2009 modifiant la décision 2002/364/CE portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. *Journal Officiel de l'Union Européenne* 2009;10 février:L 39-4-L 39/49.
16. Antona D. L'hépatite B en France : aspects épidémiologiques et stratégie vaccinale. *Hépatogastro* 2006;103-14.
17. Conseil supérieur d'hygiène publique. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite virale B. Séance du 8 mars 2002 2002. <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/dossiers/cshpf/a_mt_080302_hepatiteB.pdf> [consulté en 06/2010].
18. Comité technique des vaccinations, Conseil supérieur d'hygiène publique. Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Section maladies transmissibles concernant la vaccination contre l'hépatite virale B (séance du CTV du 14 septembre 2004) (séance du CSHPF du 26 septembre 2004). Paris: ministère de la Santé et de la protection sociale; 2004. http://www.sante.gouv.fr/dossiers/cshpf/a_mt_260904_vac_hepBHernan.pdf

19. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Vaccination contre le virus de l'hépatite B. Réunion de consensus. Mercredi 10 septembre et jeudi 11 septembre 2003, faculté de médecine Xavier-Bichat - Paris. Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2003.
20. Floret D, Comité technique des vaccinations, Haut Conseil de la santé publique. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. BEH 2009;(16-17).
21. Institut de veille sanitaire, Larsen C, Fonteneau L, Bourigault C, Jauffret-Roustide M, Pioche C, *et al.* Hépatites B et C : surveillance et prévention. BEH Web [revue en ligne] 2010;(1).
22. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal officiel 2004;11 août.
23. Arrêté du 3 octobre 2000 relatif aux consultations de dépistage anonyme et gratuit. Journal officiel 2000;20 octobre:16771-6.
24. Circulaire DGS/SD5C/DHOS/E 2 n° 2004-532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B. Bulletin officiel 2004;2004-48.
25. Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale. Journal Officiel 2010;15 janvier.
26. Galula G, Buffet C, Robba L, Poissonnet M. Assessment of prescription practices for serological tests for viral hepatitis B and C in the Greater Parisian area in 2002. Gastroenterol Clin Biol 2006;30(4):517-24.
27. Girard A, Moreau-Gaudry A, Prométhée Alpes Réseau, Hilleret MN. Analysis of medical prescribing practices for hepatitis B serology tests. Gastroenterol Clin Biol 2009;34(1):8-15.
28. Ouzan D, Hofliger P, Cavailler P, Mamino C, Tran A. Enquête de pratique en Médecine Générale sur le dépistage et la prise en charge de l'hépatite C dans les Alpes-Maritimes et l'est du Var. Gastroenterol Clin Biol 2003;27(1):90-3.
29. Sahajian F, Caillat-Vallet E, Bailly F, Excler G, Trepo C, Fabry J. Dépistage du virus de l'hépatite C par les médecins généralistes : analyse des pratiques actuelles dans la région lyonnaise. BEH 1999;(28):117-8.
30. Institut de veille sanitaire. Des systèmes de surveillance multiples 2009. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatites_virales/systemes_surveillance_multiples.htm> [consulté en 02/2010].
31. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Biologie médicale. Nomenclature des actes. Paris: Cnamts; 2011. http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf
32. Conférence nationale de santé. Avis du 28 juin 2007 relatif au « projet de plan national de lutte contre les hépatites 2007-2011 » 2007. <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/avis_28juin.pdf> [consulté en 11/2009].
33. Arrêté du 8 avril 2003 portant création d'un comité stratégique du programme national hépatites virales. Journal officiel 2003;11 juin:9821-2.
34. Ministère de la Santé et des Sports. Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012. Paris: ministère de la Santé et des Sports; 2009. http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf
35. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Comment évaluer *a priori* un programme de dépistage ? Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2004.
36. Haute Autorité de Santé. Dépistage prénatal de l'hépatite B. Pertinence des modalités actuelles de réalisation. Rapport d'orientation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/dépistage_prenatal_hepatite_b_argu_vf.pdf
37. Roudot-Thoraval F. Hépatite B : qui et comment dépister ? Hépatogastro 2009;16(Spec n° 2):5-9.
38. Centers for Disease Control and Prevention, Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, *et al.* Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR 2008;57(RR-8):1-20.

39. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection. Recommendation statement 2004. <<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/3rduspstf/hepbscr/hepbcrs.pdf>> [consulté en 11/2009].
40. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Hepatitis B virus infection. In: U.S. Preventive Services Task Force, ed. The guide to clinical preventive services 2009. Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville: AHRQ; 2009. p. 96-97.
41. American Association for the Study of Liver Diseases, Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50(3):1-36.
42. Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, *et al.* Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus (HBV) infection: the German guidelines for the management of HBV infection. *Z Gastroenterol* 2007;45(12):1281-328.
43. UK National Screening Committee. The UK NSC policy on hepatitis B 2006. <<http://www.screening.nhs.uk/hepatitisb>> [consulté en 11/2009].
44. British Association for Sexual Health and HIV. Sexually transmitted infections: UK national screening and testing guidelines. London: BASHH; 2006. <http://www.bashh.org/documents/59/59.pdf>
45. Gastroenterological Society of Australia. Chronic hepatitis B (CHB) recommendations. Sidney: Digestive Health Foundation; 2008. <http://www.gesa.org.au/pdf/booklets/HepBClinical.pdf>
46. Australasian Society for HIV Medicine. B positive. All you wanted to know about hepatitis B: a guide for primary care providers. Darlinghurst: ASHM; 2008. http://www.ashm.org.au/images/publications/monographs/b_positive-all_you_wanted_to_know.pdf
47. International Union against Sexually Transmitted Infections, WHO European STD guidelines Editorial Board. 2010 European guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections. Leeds: IUSTI; 2010. http://www.iusti.org/regions/europe/Euro_Guideline_Hep%20B_and_C_Europe_04.10.pdf
48. International Union against Sexually Transmitted Infections. European STD guidelines. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3).
49. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998;47(RR-19).
50. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C in adults. In: U.S. Preventive Services Task Force, ed. The guide to clinical preventive services 2009. Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville: AHRQ; 2009. p. 98-99.
51. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults. Recommendation statement 2004. <<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/3rduspstf/hepcscr/hepcrs.pdf>> [consulté en 11/2009].
52. American Association for the Study of Liver Diseases, Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335-74.
53. American Association for the Study of Liver Diseases, Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39(4):1147-71.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Reference for interpretation of hepatitis C virus (HCV) test results 2009. <http://www.cdc.gov/Hepatitis/HCV/PDFs/hcv_gra_ph.pdf> [consulté en 12/2009].
55. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C virus (HCV) infection testing for diagnosis 2009. <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/hcv_flow.pdf> [consulté en 11/2009].
56. UK National Screening Committee. The UK NSC policy on hepatitis C screening in adults 2006. <<http://www.screening.nhs.uk/hepatitisc-adult>> [consulté en 11/2009].
57. UK National Screening Committee. Screening for hepatitis C. A report for the National Screening Committee. London: UK NSC; 2009. <http://www.screening.nhs.uk/consultations#fileid9405>
58. UK National Health Services. Testing for hepatitis C 2009. <<http://www.nhs.uk/hepatitisc/hcp/testing-for-hepatitis-c/Pages/who-to-test.aspx>> [consulté en 11/2009].

- 11/2009].
59. Department of Health. Hepatitis C. Quick reference guide for primary care 2009. <http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/d_h_digitalassets/documents/digitalasset/dh_093847.pdf> [consulté en 12/2009].
60. Expert Consensus Conference. The screening for hepatitis C virus infection in adults in Italy, May 5-6, 2005. Dig Liver Dis 2006;38(7):445-51.
61. Belgian Association for the Study of the Liver, Michielsen P, Brenard R, Bourgeois N, de Galocsy C, Delwaide J, et al. Hepatitis C: screening, treatment and prevention practical guidelines. Acta Gastroenterol Belg 2003;66(1):15-9.
62. Ministère de la Santé et des services sociaux du Québec. Information à l'intention des médecins. L'hépatite C. Québec: Gouvernement du Québec; 1999.
63. Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol 2007;22(5):615-33.
64. Australian Government Department of Health and Ageing. National hepatitis C testing policy. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing; 2007. <http://www.gesa.org.au/pdf/booklets/testing-policy-may07.pdf>
65. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney Int 2008;73(Suppl 109):S1-99.
66. Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. Paris: CES; 2008. http://www.ces-asso.org/docs/Rapport_AIB.pdf
67. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Institut national d'études démographiques. Une augmentation du nombre de partenaires sexuels des femmes, mais l'écart avec les hommes reste important. Enquête sur le contexte de la sexualité en France 2006. <<http://gazette.kb.inserm.fr/csf/Premiers-resultats-CSF-noData.html>> [consulté en 03/2010].
68. Ministère de la Santé. Programme national de lutte contre l'hépatite C. Paris: ministère de la Santé; 1999.
69. Ministère de la Santé. Plan national hépatites virales B et C (2002-2005). Paris: ministère de la Santé; 2002.
70. King LA, le Strat Y, Meffre C, Delarocque-Astagneau E, Desenclos JC. Assessment and proposal of a new combination of screening criteria for hepatitis C in France. Eur J Public Health 2009;19(5):527-33.
71. Rein DB, Lesesne SB, Leese PJ, Weinbaum CM. Community-based hepatitis B screening programs in the United States in 2008. J Viral Hepat 2010;17(1):28-33.
72. Robinson T, Bullen C, Humphries W, Hornell J, Moyes C. The New Zealand Hepatitis B Screening Programme: screening coverage and prevalence of chronic hepatitis B infection. N Z Med J 2005;118(1211):U1345.
73. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2004;140(6):465-79.
74. Centers for Disease Control and Prevention, Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. MMWR 2003;52(RR-3):1-16.
75. Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, Akazawa K. Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. Tohoku J Exp Med 2008;215(1):33-42.
76. Australasian Society for HIV Medicine. General practitioners and hepatitis C 2008. <<http://www.hepcouncilsa.asn.au/files/downloads/publications/resources/gp-suppl.pdf>> [consulté en 11/2009].
77. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Beck F, Legleye S. Les adultes et les drogues en France : niveaux d'usage et évolutions récentes. Tendances 2003;(30).
78. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Beck F, Legleye S, Spilka S, Briffault X, Gautier A, et al. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005. Tendances 2006;(48).
79. Agence de la biomédecine. Rein rapport annuel 2008. Réseau, épidémiologie, information, néphrologie. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique.

Saint-Denis La Plaine: Agence de la biomédecine; 2008.

80. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Coldefy M, Salines

E. Les secteurs de psychiatrie générale en 2000 : évolutions et disparités. Etudes et Résultats 2004;(342).

12. Participants

L'équipe

Ce travail a été coordonné dans le Service évaluation économique et santé publique par le D^r Grégoire JEANBLANC, sous la direction de M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON (chef de service) et du Dr Olivier SCEMAMA (adjoint au chef de service).

Le suivi documentaire a été effectué par M^{me} Mireille CECCHIN et M^{me} Sylvie LASCOLS, sous la direction de M^{me} Frédérique PAGÈS, docteur ès sciences (chef de service) et Mme Christine DEVAUD (adjointe au chef de service).

Le secrétariat a été réalisé par M^{me} Samantha FERNANDES.

Sociétés savantes et organisations

Les sociétés savantes et organisations suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ce rapport :

Société française de biologie clinique (SFBC)

Société française de microbiologie (SFM)

Société française de santé publique (SFSP)

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

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

Regroupement des sociétés scientifiques de médecine générale (RSSMG)

Association française pour l'étude du foie (AFEF)

Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE)

SOS Hépatites

Collectif Hépatites virales

AIDES

Groupe de travail

Dr François Bourdillon, santé publique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Stéphane Chevaliez, virologie, groupe hospitalier Henri-Mondor – Albert-Chenevier, Créteil

Dr Fabrice Guerber, biologie polyvalente, LABM Elibio, Vizille

Dr Christine Jestin, santé publique, Inpes, Saint-Denis

Dr Éric Laforgerie, Afssaps, Saint-Denis

Dr Coralie Pallier, virologie, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Dr Jacques Thierry, microbiologie, laboratoire Charcot Point du jour, Lyon

Dr Cécile Vaugelade, Afssaps, Saint-Denis

Experts extérieurs auditionnés

Pr Jacques Izopet, virologie, Institut fédératif de biologie, CHU Toulouse, Toulouse

Dr Syria Laperche, virologie, responsable du laboratoire de virologie de l'Institut national de la transfusion sanguine, Paris

Dr Françoise Roudot-Thoraval, coordonnatrice du groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C », hépatologie, groupe hospitalier Henri-Mondor – Albert-Chenevier (AP-HP), Créteil

Groupe

Pr Laurent Alric, hépato-gastro-entérologie, hôpital Purpan, Toulouse

Dr Michel Arnould, médecine générale, Villers-Saint-Georges

Dr François Bailly, Hépato-gastro-entérologie, hôpital Hôtel-Dieu, Lyon

Michel Bonjour, représentant association patients, SOS Hépatites

Dr Serge Bouhana, médecine générale, Aigueblanche

Dr Jean-Jacques Crappier, médecine générale, Le Mans

de

Carole Damien, représentante association patients, Collectif Hépatites virales

Dr Agnès Gautheret-Dejean, virologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Jérôme Guechot, biochimie, hôpital Saint-Antoine, Paris

Dr Marie-Françoise Huez-Robert, médecine générale, Chambray-les-Tours

Dr Bertrand Hanslik, hépato-gastro-entérologie, Montpellier

Laurence Hartmann, économie, Lille

lecture

Dr. Vincent Leroy, hépato-gastro-entérologie, CHU
Michallon, Grenoble
Tek-Ang Lim, économie, ECDC
Dr Veronique Loustaud-Ratti, médecine interne, CHU
Dupuytren, Limoges
Dr Vincent Mallet, Hépato-gastro-entérologie, hôpital
Cochin, Paris
Dr Anne Malouli, médecine générale, Fismes
Dr Nathalie Marechal, médecine générale, Blois
Alain Marraud, représentant association patients,
Collectif Hépatites virales
Pr Patrice Morand, virologie, CHU Michallon, Grenoble
Pr Elisabeth Nicand, virologie, HIA Val-de-Grâce,
Paris
Lionel Perrier, économie, FNCLCC, Lyon
Dr Didier Ribard, hépato-gastro-entérologie, hôpital
Caremeau, Nîmes
Pr Anne-Marie Roque-Afonso, hépato-gastro-
entérologie, Hôpital Paul-Brousse, Paris
Dr Alessandra Rosenthal-Allieri, immunologie,
hôpital de l'Archet, Nice
Michèle Sizorn, représentant association patients,
SOS Hépatites
Dr Hervé Treppoz, santé publique, CCMSA

13. Remerciements

La HAS tient à remercier particulièrement le Dr Christine Larsen et Yann le Strat, du département des maladies infectieuses de l'Institut de veille sanitaire, pour les résultats complémentaires qu'ils ont bien voulu nous fournir à partir de l'enquête de prévalence des hépatites B et C de 2004.

La HAS remercie également les membres du groupe de travail et du groupe de lecture ainsi que les membres du groupe technique des économistes de la santé de la HAS et les deux rapporteurs de la commission évaluation économique et santé publique, le Pr. Marie-Odile Carrere et Me Dominique Costagliola, pour leur relecture attentive de l'argumentaire et des recommandations.

Fiche descriptive

TITRE	
Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C	
Méthode de travail	Recommandation en santé publique
Date de mise en ligne	Mai 2011
Date d'édition	Mars 2011
Objectif(s)	Recommander un algorithme de tests biologiques pour le dépistage de l'hépatite B et pour celui de l'hépatite C à partir de ceux proposés par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » permettant de déterminer le statut immunitaire de la personne à risque par rapport à l'infection par le VHB ou le VHC et de proposer la bonne prise en charge médicale suite à l'annonce du résultat du test
Professionnel(s) concerné(s)	Biologistes médicaux, tous médecins prescripteurs du dépistage des hépatites B et C
Demandeur	Direction générale de la santé
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation économique et santé publique (SEESP) Coordination : Dr Grégoire Jeanblanc, chef de projet SEESP (chef de service : Catherine Rumeau-Pichon)
Pilotage du projet	Secrétariat : Samantha Fernandes Recherche documentaire : Mireille Cecchin, avec l'aide de Sylvie Lascols (chef de service : Frédérique Pagès) Société française de biologie clinique (SFBC) Société française de microbiologie (SFM) Société française de santé publique (SFSP) Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) Regroupement des sociétés scientifiques de médecine générale (RSSMG)
Participants	Association française pour l'étude du foie (AFEF) Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) SOS Hépatites Collectif Hépatites virales AIDES Experts extérieurs auditionnés : Dr Syria Laperche, Institut national de la transfusion sanguine, Dr Françoise Roudot-Thoraval, CHU Henri-Mondor (AP-HP), Pr Jacques Izopet, CHU Toulouse
Recherche documentaire	Janvier 1999 à juin 2010 791 articles identifiés, 200 articles sélectionnés dont 80 cités
Auteur de l'argumentaire	Dr Grégoire Jeanblanc, chef de projet SEESP
Validation	Validée par le Collège de la HAS le 9 mars 2011
Autres formats	Argumentaire Synthèse – avis des groupes de travail et de lecture et recommandation Fiche de synthèse de la recommandation Téléchargeables gratuitement sur www.has-sante.fr SEESP, Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C, mars 2011
Documents d'accompagnement	-



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

N° ISBN : 978-2-11 -128298-8