

N°1 / 25 mai 2011

Dépistage des hépatites B et C en France : état des lieux et perspectives

Coordination scientifique : Cécile Brouard et Christine Larsen, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

S O M M A I R E

<p>ÉDITORIAL</p> <p>Quelles perspectives pour les dépistages des hépatites B et C ?</p> <p>Which prospects for screening of hepatitis B and C ?</p> <p><i>Catherine Enel</i></p>	<p>Pratiques de dépistage des hépatites virales par les médecins généralistes, France, 2009</p> <p>Viral hepatitis screening offered by general practitioners, France, 2009</p> <p><i>Arnaud Gautier et al.</i></p>	<p>Dépistage de l'hépatite B : caractéristiques des personnes dépistées antigène HBs positif en France en 2008</p> <p>Characteristics of hepatitis B antigen positive people screened in 2008 in France</p> <p><i>Delphine Rahib et al.</i></p>	<p>Méthodes alternatives au prélèvement sanguin pour le diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C</p> <p>Alternative approaches to venous specimens for the detection of hepatitis C virus infection</p> <p><i>Stéphane Chevaliez et al.</i></p>
<p>Recommandation de la Haute autorité de santé (France) pour le dépistage biologique des hépatites virales B et C</p> <p>Guidelines of the French National Authority for Health for the biological screening of B and C viral hepatitis</p> <p><i>Grégoire Jeanblanc</i></p>			

Éditeur

Institut de veille sanitaire (InVS)
12, rue du Val d'Osne - F-94415
Saint-Maurice cedex
www.invs.sante.fr

Directrice de la publication

Françoise Weber, Directrice générale de l'InVS

Comité de rédaction

Jean-Claude Desenclos (InVS)
Éric Jougla (CépiDc - Inserm)
Hélène Therre (InVS)

Rédaction - Contacts

Judith Benrekassa, Valérie Henry,
Laetitia Gouffé-Benadiba
redactionbeh@invs.sante.fr

Informations générales

www.invs.sante.fr/behweb/index.html

Création graphique

Françoise Parraud, Élisabeth Coutrot

Réalisation

Oliance

ÉDITORIAL

Quelles perspectives pour les dépistages des hépatites B et C ?

Which prospects for screening of hepatitis B and C?

Date de soumission : 10/03/2011 Date of submission: 03/10/2011

Catherine Enel (enelc@orange.fr)

Équipe de Recherches épidémiologiques et cliniques en cancérologie digestive, U866 Inserm, Faculté de médecine de l'Université de Bourgogne, Dijon, France

Près d'un demi-million de personnes en France vivent avec une hépatite chronique B ou C et la moitié d'entre elles ne le savent pas. Dans le monde, l'Organisation mondiale de la santé estimait en 2009 à quelque deux milliards les personnes ayant été en contact avec le VHB, dont près de 350 millions vivent avec une hépatite chronique, et à environ 600 000 celles qui en meurent chaque année ; le nombre de porteurs chroniques du VHC était estimé entre 130 et 170 millions. Les hépatites virales B et C représentent donc un problème de santé publique universel et demeurent insuffisamment dépistées et traitées, même en France malgré la mise en place de plusieurs plans de lutte successifs depuis près de deux décennies.

Quatre articles s'inscrivant dans le questionnement scientifique de l'extension du dépistage et du traitement des hépatites chroniques B et C afin d'en réduire la transmission et les risques de complications sont présentés dans ce numéro du BEHWeb. Ils proposent des actions pertinentes, tant en France que dans les pays à forte endémicité.

La Haute autorité de santé alerte sur la difficulté de pratiquer les examens biologiques du dépistage du VHB permettant de donner à la personne dépistée le bon message concernant son statut sérologique, afin de l'orienter vers une vaccination réellement protectrice ou un traitement approprié (G. Jeanblanc).

En France, le dépistage des infections à VHB et VHC repose sur le médecin généraliste, pour qui les risques sont essentiellement la transfusion sanguine avant 1992, l'usage de drogue par voie intraveineuse pour l'hépatite C et les rapports sexuels pour l'hépatite B, si bien que des actes de chirurgie invasive et les pratiques de plus en plus répandues de tatouage et de piercing sont moins souvent pris en compte (A. Gautier et C. Jestin).

Les recommandations du dernier plan national de lutte contre les hépatites virales B et C 2009-2012 mettent l'accent sur la nécessité d'une augmentation du dépistage chez les migrants originaires de zones d'endémie, ces derniers connaissant souvent, de surcroît, une situation de grande précarité dans le pays d'accueil. Les professionnels de santé français ne sont pas toujours correctement informés de la grande hétérogénéité des facteurs de risque de ces migrants, qui relèvent bien sûr des conditions sanitaires dans les pays d'origine (risques transfusionnels, chirurgicaux, obstétricaux, etc.), mais aussi des événements parfois violents ayant conduit à la migration (actes de torture, sévices et violences hétérosexuelles et homosexuelles...), des retours temporaires au pays, des conditions de vie et des comportements sexuels dans le pays d'origine et d'accueil ou au cours du parcours migratoire. La sous-estimation de l'exposition des migrants à des risques multiples se reflète dans le fait que les patients AgHBs positifs nouvellement pris en charge par les pôles de référence sont en majorité originaires de pays à forte endémicité et dépistés fortuitement (D. Rahib et coll.). L'intensification du dépistage des personnes à risque recommandée par les autorités de santé n'est pas sans poser problème. Si le prélèvement sanguin au pli du coude est bien accepté en France, il est des sociétés où toute soustraction d'un fluide corporel est mal vécue ; il faut alors se tourner vers des modes de prélèvement entraînant une moindre réticence au dépistage (S. Chevaliez et J.M. Pawlotsky). Favoriser un délai court de rendu du résultat d'un test est également un avantage, car il réduit le risque de perdre de vue des personnes dépistées positives. Mais tout dépistage doit être accompagné d'une proposition de prise en charge efficace, ce qui ne peut actuellement être réalisé dans la majorité des pays d'endémie, pour des raisons de coût et de dysfonctionnement des structures sanitaires. En France, l'accord de plus en plus parcimonieux d'autorisations de séjour pour raison médicale risque d'infléchir l'efficacité du dépistage chez les migrants.

Le regard conjoint des chercheurs en sciences médicales et sociales et des professionnels de santé, ainsi que la prise de conscience de la diversité des parcours socioculturels des personnes concernées par les hépatites virales B et C, ne pourront que bénéficier à la lutte contre la transmission des virus responsables, notamment par la montée en puissance de leur dépistage.

Comment citer cet articleEnel C. *Éditorial. Quelles perspectives pour les dépistages des hépatites B et C ?* BEHWeb 2011(1). www.invs.sante.fr/behweb/2011/01/r-1.htm

Pratiques de dépistage des hépatites virales par les médecins généralistes, France, 2009

Viral hepatitis screening offered by general practitioners, France, 2009

Date de soumission : 10/03/2011 Date of submission: 03/10/2011

Arnaud Gautier, (arnaud.gautier@inpes.sante.fr), Christine Jestin

Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes), Saint-Denis, France

RÉSUMÉ

Introduction

En France, environ 500 000 adultes seraient infectés de façon chronique par une hépatite virale B ou C et près de la moitié d'entre eux ignoreraient leur statut sérologique. Renforcer le dépistage des hépatites virales constitue ainsi une des priorités du plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012. Le rôle des médecins généralistes (MG) dans ce dépistage étant essentiel, il est nécessaire de pouvoir suivre l'évolution de leurs pratiques en la matière pour adapter les informations à leur apporter.

Méthode

L'enquête a été réalisée entre les mois de novembre 2008 et janvier 2009 auprès d'un échantillon constitué par sondage aléatoire : 2 083 médecins généralistes exerçant une activité libérale ont été interrogés par téléphone ou par internet.

Résultats

Les habitudes de prescription par les MG du dépistage du VHC varient en fonction des groupes de personnes à risque : fréquemment proposé aux utilisateurs de drogues par voie intraveineuse (Udiv) et aux personnes transfusées avant 1992, le dépistage du VHC est moins souvent proposé aux personnes ayant subi un acte chirurgical invasif, aux personnes tatouées ou ayant un piercing, même si chez ces dernières une augmentation significative de la proposition de dépistage est observée depuis 10 ans.

Les pratiques de prescription du dépistage du VHB sont proches de celles du VHC. Les médecins généralistes prescrivent un dépistage en priorité aux usagers de drogue. Certains groupes à risque, moins connus ou plus délicats à aborder, sont moins souvent dépistés, telles les personnes originaires de pays à forte endémie ou celles en situation de précarité.

Discussion

La proposition de dépistage des hépatites virales par les MG n'est pas systématique pour l'ensemble des patients pour lesquels existent des recommandations, notamment, pour le VHB, les personnes originaires des pays à prévalence élevée et, pour le VHC, les personnes tatouées ou ayant un piercing. Ces résultats devraient permettre d'apporter les arguments nécessaires aux MG pour renforcer le dépistage auprès de leurs patients à risque.

ABSTRACT

Introduction

In France, around 500,000 adults are thought to have chronic hepatitis B or C infection, and almost half of them are thought to be unaware of their serological status. Improving screening for viral hepatitis is therefore one of the primary aims of the French national hepatitis B and C plan for 2009-2012. As general practitioners (GPs) play an essential role in screening, it is necessary to monitor how their practices are changing in this area, in order to provide them appropriate information.

Methods

The survey was carried out between November 2008 and January 2009 and involved a randomly-chosen sample: 2,083 general practitioners in individual practices were questioned by telephone or Internet.

Results

GPs' prescription habits for HCV screening vary for different groups of at-risk patients: often offered to intravenous drug users and to those who received transfusions before 1992, HCV screening is offered less often to those who have undergone invasive surgery, those who have tattoos or piercings, although the latter groups have experienced a significant increase in screening levels over the past ten years. HBV screening practices are similar to those used for HCV. General practitioners request high-priority screening for drug users. Some at-risk groups less well-known or more difficult to approach receive screening less often, such as those coming from countries in which the disease is highly endemic, or those in vulnerable situations.

Discussion

GPs do not systematically offer screening to all patients as described in existing guidelines, particularly individuals from countries with high levels of prevalence (HBV screening) and those who have tattoos or piercings (HCV screening). These results are aimed to provide GPs with effective arguments in order to strengthen screening for their at-risk patients.

Introduction

Les infections dues aux virus de l'hépatite B et C sont souvent asymptomatiques et passent inaperçues pendant la phase aiguë. Elles peuvent guérir spontanément mais également évoluer vers une forme chronique, qui peut se compliquer de cirrhoses et de cancers du foie. En France, environ 500 000 personnes âgées de 18 à 80 ans seraient infectées de façon chronique par une hépatite virale B ou C [1].

Les hépatites virales chroniques évoluent de façon insidieuse, les complications apparaissant longtemps après la contamination. Le dépistage des hépatites virales est possible grâce à des tests performants qui ne nécessitent qu'un simple prélèvement sanguin complété en cas de positivité.

Le renforcement du dépistage des hépatites virales B et C constitue une des priorités du plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 [2]. Ce renforcement est d'autant plus nécessaire qu'une part importante des adultes atteints d'hépatite virale chronique ignorerait son statut sérologique. D'après l'étude de prévalence réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2004 [1], moins de 45% des personnes infectées par le virus de l'hépatite B et 57% des personnes infectées par le virus de l'hépatite C le savaient.

Le rôle des médecins dans ce dépistage étant essentiel, une étude qualitative a été réalisée en décembre 2007 par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) auprès de praticiens libéraux (généralistes, pédiatres, gynécologues) spécifiquement sur l'hépatite B [3]. Bien que connue dans son ensemble, cette infection n'était pas perçue comme une préoccupation importante de santé publique. Son dépistage semblait intégré dans les pratiques médicales lors d'une demande de dépistage du VIH ou lors d'identification de facteurs de risque. Cependant, ceux-ci étaient rarement recherchés par les médecins et les résultats sérologiques étaient considérés comme difficilement interprétables. Ces résultats nécessitaient d'être chiffrés par une enquête quantitative de façon à mieux connaître les pratiques et besoins en information des médecins libéraux.

Méthodes

L'Inpes réalise à intervalles réguliers les Baromètres santé médecins généralistes, enquêtes déclaratives décrivant les opinions et les pratiques des médecins libéraux en matière de prévention [4].

Les échantillons de ces enquêtes téléphoniques sont constitués par sondage aléatoire simple à partir de la base Cegedim®. Le recueil des données du sixième exercice de ce dispositif a été réalisé par l'institut GfK-ISL de novembre 2008 à janvier 2009 auprès de 2 083 médecins. Parmi ceux-ci, 1 898 ont répondu par téléphone et 185 ont préféré répondre par internet, alternative proposée à tout médecin qui refusait l'entretien téléphonique. Le taux de participation a été de 57,1% et la structure sociodémographique de l'échantillon obtenu est très proche de celle fournie par d'autres sources (Cegedim®, SNIR, et Adeli), indiquant ainsi une bonne représentativité de l'échantillon et conduisant à ne pas redresser le fichier pour l'analyse des données.

Le questionnaire multithématique, dont la durée de passation approchait 25 minutes, comprenait un module « hépatites » interrogeant les médecins généralistes sur leurs pratiques de proposition de dépistage pour l'hépatite B et l'hépatite C en fonction des facteurs de risque de leurs patients.

Résultats

Prescription du dépistage de l'hépatite C

Parmi les différentes populations pour lesquelles le dépistage de l'hépatite C (VHC) est recommandé [5], les médecins généralistes (MG) interrogés proposent cet examen prioritairement aux usagers de drogues par voie intraveineuse (Udiv) : plus des trois-quarts des médecins (76,6%) déclarent leur proposer le dépistage du VHC de manière systématique et près d'un sur six (16,1%) déclare le faire souvent (figure 1). La proposition d'une sérologie du VHC est également fréquente pour les personnes transfusées avant 1992, puisque déclarée « systématique » par près de trois MG sur cinq (59,5%). À l'inverse, les praticiens proposent de manière moins fréquente ce dépistage aux personnes ayant une asthénie

importante et durable, aux personnes ayant un tatouage ou un piercing ou aux personnes ayant subi un acte chirurgical ou médical invasif (respectivement 28,4%, 21,7% et 17,6% de propositions systématiques).

Les deux principaux facteurs influençant positivement la

proposition systématique d'une sérologie de l'hépatite C par le MG, et ce quelle que soit la population cible, sont un âge élevé (plus de 50 ans) et une forte proportion (plus de 10%) de la patientèle bénéficiant de la couverture maladie universelle (CMU).

Figure 1. Proposition de dépistage de l'hépatite C par les médecins généralistes selon le patient (en pourcentage), France, 2009

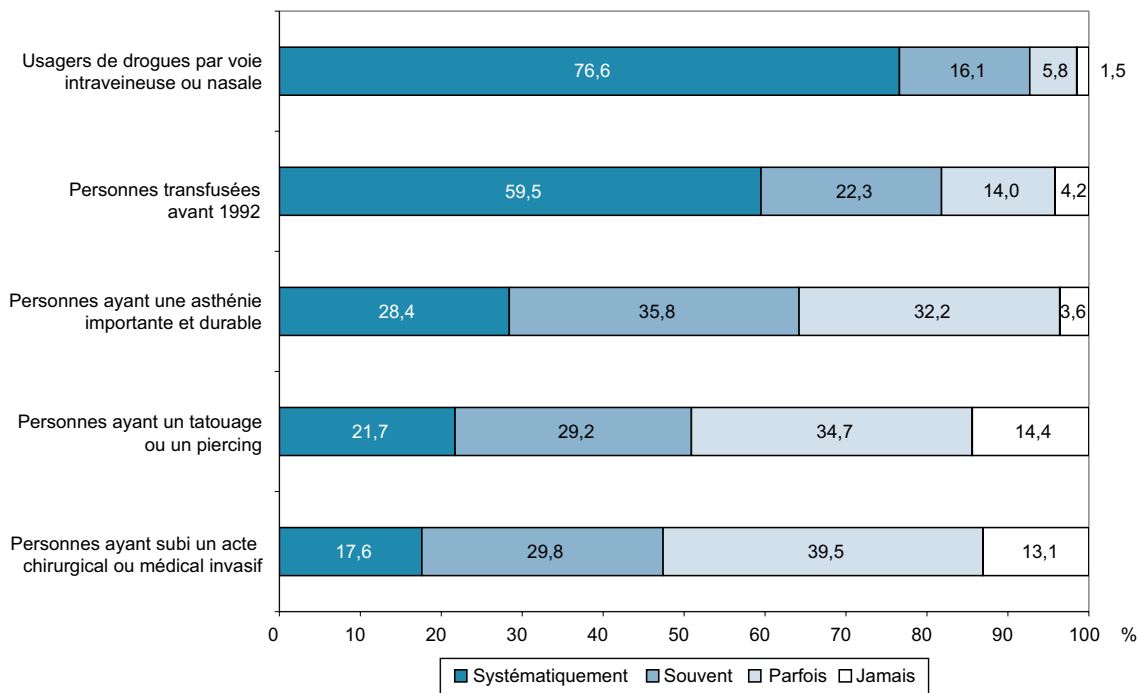
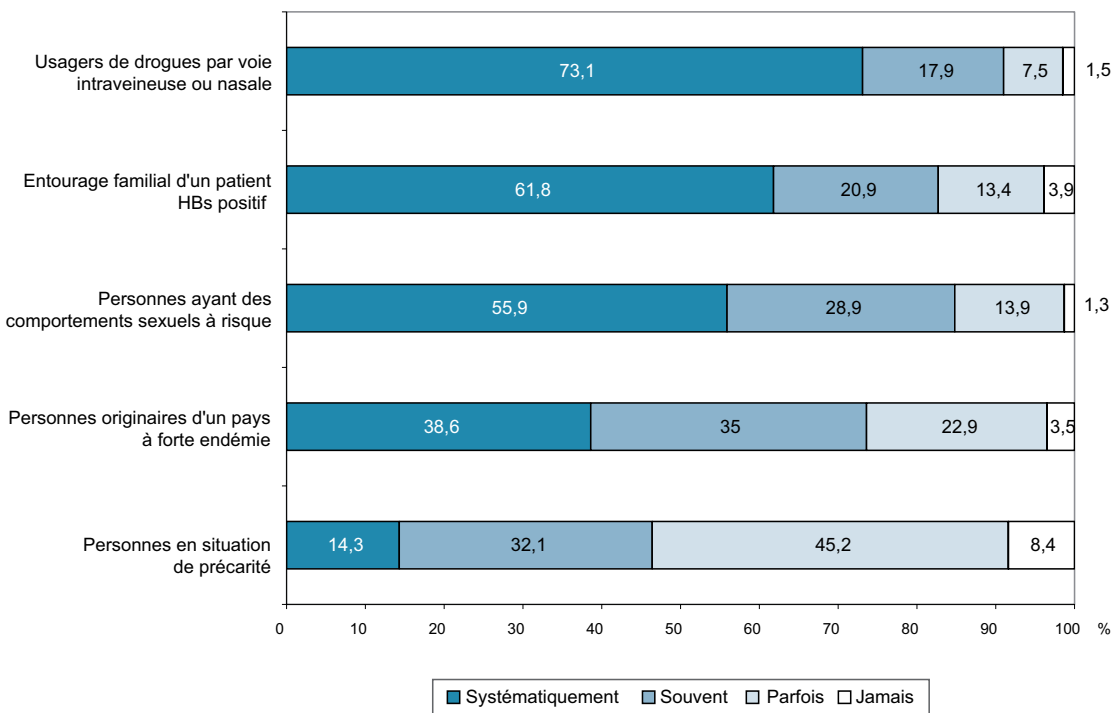


Figure 2. Proposition de dépistage de l'hépatite B par les médecins généralistes selon le patient (en pourcentage), France, 2009



Prescription du dépistage de l'hépatite B

Le dépistage de l'hépatite B (VHB), comme celui du VHC, est proposé en priorité aux usagers de drogues par voie intraveineuse et nasale : « systématiquement » par 73,1% et « souvent » par 17,9% des MG (figure 2). Plus de la moitié d'entre eux proposent ce dépistage de manière systématique à l'entourage familial d'un patient porteur de l'antigène HBs positif (61,8%) ainsi qu'aux personnes ayant des comportements sexuels à risque (55,9%). En revanche, la proposition de dépistage du VHB est moins régulière pour les personnes originaires d'un pays de forte endémie (Asie, Afrique subsaharienne, etc.) ainsi que pour celles en situation de précarité : respectivement, un peu plus d'un MG sur trois (38,6%) et un sur sept (14,3%) déclarent le faire systématiquement.

Comme pour le dépistage du VHC, les médecins âgés de plus de 50 ans déclarent proposer plus systématiquement le dépistage du VHB que les plus jeunes ; tendance également plus fréquente parmi les praticiens effectuant un nombre élevé d'actes par jour.

Participation à un réseau de soins « hépatites »

Très peu de médecins participent à un réseau de soins consacré aux hépatites virales (2,1% de l'échantillon, soit 5,4% des médecins participant à un réseau). Si leur nombre est restreint (n=44), il est néanmoins possible de dégager quelques particularités. Ainsi, ces praticiens, âgés de plus de 40 ans pour la quasi-totalité (98%), sont proportionnellement plus nombreux lorsqu'ils exercent dans une agglomération de plus de 100 000 habitants (2,7%) ou en agglomération parisienne (3,9%) que dans une agglomération inférieure à 100 000 habitants (1,3% ; p<0,05). Les médecins dont plus de 10% de la patientèle bénéficient de la CMU déclarent davantage participer à ce type de réseau (3,7% vs. 1,6% ; p<0,01), de même que les médecins recevant au moins cinq patients toxicomanes dépendants aux opiacés par mois (5,7% vs. 1,6% ; p<0,001), ou ceux déclarant avoir suivi une évaluation des pratiques professionnelles (3,0% vs. 1,6% ; p<0,05). Par ailleurs, la totalité des médecins participant à ces réseaux a suivi au moins une formation médicale continue au cours des 12 derniers mois (contre 84,5% pour les autres ; p<0,01). La participation à ce type de réseau augmente significativement la proposition systématique de dépistage du VHC, notamment aux Udiv, aux personnes ayant subi un acte chirurgical invasif et à celles tatouées ou ayant un piercing. Les médecins participant à ces réseaux « hépatites » ne se distinguent cependant pas par une proposition systématique plus fréquente du dépistage du VHB.

Discussion

Les données du Baromètre santé médecins généralistes 2009 indiquent que la proposition de dépistage des hépatites virales n'est pas encore systématique pour l'ensemble des patients pour lesquels il existe des recommandations, notamment, pour l'hépatite B, les personnes originaires des pays à prévalence élevée et, pour l'hépatite C, les personnes tatouées ou ayant un piercing. Pourtant, les MG ont un rôle essentiel dans la connaissance des facteurs de risque de leurs patients pour leur proposer le dépistage des hépatites virales, au même titre que pour celui de l'infection à VIH. L'objectif visé est en effet d'amorcer, quand le résultat est positif, une prise en charge diagnostique complémentaire puis thérapeutique

chez les personnes infectées de façon chronique, de dispenser des conseils de réduction des risques de transmission (utilisation de préservatifs, conseils d'hygiène quant au partage des objets de toilette, d'objets piquants et coupants, de matériel d'injection, etc.) et de vacciner l'entourage contre l'hépatite B. Quand le résultat est négatif, il s'agit alors de proposer la vaccination contre le VHB à toutes les personnes à risque, de dispenser des conseils de réduction des risques pour le VHB et le VHC, et de rassurer quand il y a eu des antécédents d'hépatite B ou C mais guéris.

Ces résultats peuvent-ils s'expliquer par des connaissances insuffisantes des populations à risque pour lesquelles existe une recommandation de dépistage ? S'agit-il d'une difficulté à aborder la question du dépistage avec ces populations et à en expliquer les résultats ? Est-ce lié à la difficulté à aborder certaines thématiques (risque sexuel, antécédent ancien d'usage de drogue ou d'incarcération) au cours d'une consultation sans lien avec les hépatites virales, rendant ainsi plus difficile une prescription du dépistage du VHB ou du VHC ? La prescription et l'interprétation des marqueurs ainsi que la stratégie complémentaire de diagnostic n'étaient pas perçues dans cette même enquête comme facile, et pourraient alors constituer un obstacle à une prescription de routine.

Les résultats du Baromètre santé médecins généralistes 2009 doivent permettre de mieux identifier les informations à apporter aux médecins pour faciliter le dépistage et permettre un suivi de l'impact du plan de lutte contre les hépatites virales 2009-2012. Par ailleurs, les travaux en cours à la Haute autorité de santé (HAS) sur la définition des marqueurs à prescrire dans le dépistage des hépatites virales devraient améliorer les conditions et le remboursement de cette prescription, particulièrement pour les populations en situation précaire ne bénéficiant pas de la CMUc. Le dépistage des hépatites virales, s'il devenait systématique, pourrait être proposé avec celui du VIH récemment recommandé pour toute la population des 15-75 ans. Il deviendrait alors plus facile à proposer pour les médecins et à accepter pour les patients.

RÉFÉRENCES

- > [1] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. *Prévalence des hépatites B et C en France en 2004*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2006 : 114 p.
- > [2] Ministère chargé de la Santé et des Sports. *Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012*. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf
- > [3] Jestin C, Vignier N, Le Lay E. *Dépistage et vaccination : ce qu'en pensent les médecins*. *Concours Médical* 2009;131(11):8-9.
- > [4] Gautier A. dir. *Baromètre santé médecins généralistes 2009*. Saint-Denis : Inpes, coll. Baromètres santé, 2011: 266 p. (à paraître).
- > [5] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). *Dépistage de l'hépatite C. Populations à dépister et modalités du dépistage*. Paris : Anaes, 2001 : 8 p.

REMERCIEMENTS

À C. Brouard et C. Larsen de l'InVS pour leurs conseils et leur relecture attentive.

Comment citer cet article

Gautier A, Jestin C. *Pratiques de dépistage des hépatites virales par les médecins généralistes, France, 2009*. *BEHWeb* 2011(1). www.invs.sante.fr/behweb/2011/01/r-2.htm

Dépistage de l'hépatite B : caractéristiques des personnes dépistées antigène HBs positif en France en 2008

Characteristics of hepatitis B antigen positive people screened in 2008 in France

Date de soumission : 10/03/2011 Date of submission: 03/10/2011

Delphine Rahib¹, Cécile Brouard¹, (c.brouard@invs.sante.fr), Corinne Pioche¹, Stéphane Le Vu¹, Élisabeth Delarocque-Astagneau², Caroline Semaille¹, Christine Larsen¹, pour le groupe des pôles de référence et laboratoires de virologie, le réseau RenaVHC/B et les Consultations de dépistage anonyme et gratuit

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

2/ Institut Pasteur, Paris, France

RÉSUMÉ

Introduction

Dans la perspective du plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009-2012), l'Institut de veille sanitaire a élargi en 2008 la surveillance de l'activité de dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) par les Consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) au réseau de laboratoires RenaVHC/B. Cette surveillance s'appuie également sur les données de prise en charge des pôles de référence.

Méthode

L'analyse porte sur les patients dépistés antigène HBs (AgHBs) positif en 2008 dans les réseaux RenaVHC/B, CDAG et pôles de référence.

Résultats

Dans les laboratoires Rena VHC/B comme dans les CDAG, les tests de contrôle AgHBs positif représentent moins de 1% des tests sérologiques réalisés. Les personnes dépistées AgHBs positif sont majoritairement des hommes (58-72% selon le réseau) et sont principalement âgées de 20 à 39 ans (55-70%). Les patients nouvellement pris en charge par les pôles de référence et dépistés AgHBs positif en 2008 sont nés dans une zone de moyenne ou forte endémicité VHB pour 83%. Quel que soit le niveau d'endémicité du pays de naissance, le dépistage a été réalisé fortuitement pour 61% des patients.

Conclusion

Un renforcement du dépistage des personnes à risque vis-à-vis de l'hépatite B est nécessaire pour permettre une prise en charge précoce des personnes infectées et la mise en place de mesures préventives de l'entourage, notamment par la vaccination.

ABSTRACT

Introduction

In the context of the national programme of Hepatitis B and C control, 2009-2012, the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) enhanced in 2008 the surveillance of Hepatitis B virus (HBV) testing activity previously based on anonymous voluntary counselling and testing services (CDAG), to a laboratory network (RenaVHC/B). This surveillance also relies on data from the hepatology reference centres (HRC).

Methods

This article aims to describe the main characteristics of Hepatitis B antigen (HBsAg) positive people screened in 2008 through RenaVHC/B, CDAG and HRC networks.

Results

In RenaVHC/B laboratories as in CDAG, positive HBsAg validation tests represent less than 1% of HBsAg serological tests. Confirmed HBsAg positive patients are mainly male (58-72% according to the network) and mostly aged from 20 to 39 years old (55-70%). Among HBsAg positive patients screened in 2008 and newly referred to HRC, 83% were born in moderate or high HBV endemic countries. Screening was done fortuitously for 61% of patients, whatever the level of HBsAg prevalence in the country of birth.

Conclusion

Screening of people at-risk for hepatitis B needs to be strengthened for early management of HBV infected persons and implementation of preventive measures against HBV transmission, particularly anti-HBV vaccination.

Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est une maladie à prévention vaccinale, fréquemment asymptomatique. Elle est transmissible lors des relations sexuelles, par le sang ou ses dérivés, de la mère à l'enfant lors de l'accouchement et par contacts intrafamiliaux. En France, le dépistage de l'antigène HBs (AgHBs), marqueur sérologique du VHB, est obligatoire au 6^e mois de grossesse [1]. Il est recommandé pour les partenaires sexuels et l'entourage proche des personnes atteintes d'hépatite B, les personnes infectées par le VIH ou le virus de l'hépatite C (VHC) et, avant vaccination, pour les migrants de première ou seconde génération originaires de zones de forte endémie [2]. Par extension, il est généralement proposé aux adultes à risque pour lesquels la vaccination est recommandée [3;4].

La France métropolitaine est un pays de faible endémicité pour le VHB, avec une prévalence de l'AgHBs estimée en 2004 à 0,65% de la population adulte [5], soit 281 000 personnes atteintes. Parmi elles, 55% ignoraient leur statut sérologique. L'incidence annuelle des infections aiguës (symptomatiques et asymptomatiques) a été estimée à 2 400 entre 2005 et 2009, dont près de 200 cas passant à la chronicité [6]. La mortalité imputable a été estimée à plus de 1 300 décès par an [7]. Dans ce contexte, la réduction de la transmission, notamment par la vaccination, et le renforcement du dépistage constituent des axes stratégiques du plan 2009-2012 de lutte contre les hépatites B et C [8].

Afin de fournir des éléments d'évaluation de ce programme, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a élargi, en 2008, la surveillance de l'activité de dépistage de l'AgHBs, mise en place depuis 2001 dans les Consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) [9], au réseau de laboratoires RenaVHC/B ainsi qu'au réseau des pôles de référence «hépatites » (services hospitalo-universitaires d'hépatogastroentérologie assurant la prise en charge des malades atteints d'hépatite B chronique).

L'objectif de cet article est de décrire les principales caractéristiques des personnes dépistées AgHBs positif en 2008 à partir de ces trois réseaux.

Méthodes

Description des réseaux

RenaVHC/B

Ce réseau sentinelle est constitué de laboratoires d'analyse de biologie médicale volontaires, hospitaliers ou privés, représentant 4,5% des laboratoires effectuant les sérologies AgHBs en France (données de l'Agence française de sécurité sanitaire des

produits de santé, non publiées).

Depuis janvier 2008, ces laboratoires adressent trimestriellement, pour les personnes âgées de plus d'un an :

- le nombre (total et par sexe) de sérologies AgHBs (Elisa, neutralisation) effectuées quelle que soit l'indication (dépistage, confirmation ou autre) ;
- le nombre (total et par sexe) de sérologies de contrôle de dépistage positives pour la première fois au laboratoire (Elisa, neutralisation) ;
- les caractéristiques (sexe, âge) des patients contrôlés positifs pour la première fois dans le laboratoire.

CDAG

Réparties sur l'ensemble du territoire, ces consultations accueillent toute personne sollicitant une information ou un dépistage du VIH, VHB ou VHC. Depuis 2001, elles adressent annuellement à l'InVS les nombres de dépistages de l'AgHBs positifs et négatifs par sexe et tranche d'âge.

Pôles de référence « hépatites »

Répartis dans toute la France, ces services hospitalo-universitaires d'hépatogastroentérologie incluent dans la surveillance de l'hépatite B chronique tout patient âgé d'au moins 18 ans, porteur de l'AgHBs depuis au moins six mois, consultant ou hospitalisé pour la première fois dans le pôle. Des caractéristiques épidémiologiques des personnes (sexe, année et pays de naissance, date et circonstance(s) de découverte du dépistage positif) ainsi que des données cliniques (stade de la maladie), biologiques, virologiques et histologiques sont recueillies.

Analyses statistiques

Les analyses concernent les données de l'année 2008 pour RenaVHC/B et les CDAG (hors prison).

Pour les pôles de référence, sont inclus dans l'analyse les patients dépistés AgHBs positif en 2008, pris en charge entre janvier 2008 et mai 2010 et ayant accepté de participer à la surveillance. Les analyses sont stratifiées selon le niveau de prévalence de l'AgHBs du pays de naissance : zone de faible endémicité (< 2%), de moyenne endémicité (2% à 8%) et de forte endémicité (≥ 8%) [10].

La sévérité de la maladie (cirrhose ou carcinome hépatocellulaire) est établie à partir d'une classification clinico-biologique et morphologique [11].

Résultats

RenaVHC/B

Parmi les 204 laboratoires participant au réseau, 184 (49%

privés et 51% publics) ont fourni leurs données de dépistage de l'AgHBs pour l'année 2008.

Parmi les 427 406 sérologies AgHBs effectuées, quelle que soit l'indication, 54% concernent des femmes. Les tests de contrôle de dépistage positifs représentent, respectivement chez les hommes et les femmes, 0,9% et 0,5% ($p < 0,001$) des tests sérologiques réalisés.

Parmi les 2 362 personnes confirmées positives pour l'AgHBs et dont le sexe et l'âge sont renseignés, 58% sont des hommes, qui sont plus âgés que les femmes (médiane : 39 ans ; intervalle interquartile (IQR)= 30-51 vs. 33 ans ; IQR=26-43). Les classes d'âge majoritaires sont celles des 30-39 ans (30%) et des 20-29 ans (25%) chez les hommes comme chez les femmes (figure 1a).

CDAG

Parmi les 323 CDAG répertoriées, 248 (77%) ont adressé leur bilan d'activité pour le dépistage de l'AgHBs en 2008. Elles ont effectué 140 323 dépistages de l'AgHBs dont 55% chez des hommes. La proportion de dépistages positifs est plus élevée chez les hommes (1,0%) que chez les femmes (0,5%) ($p < 0,001$).

Parmi les 1 077 personnes dépistées positives pour l'AgHBs, 72% sont des hommes. Les classes d'âge les plus représentées sont les 20-29 ans (39%) et les 30-39 ans (31%) chez les hommes comme chez les femmes (figure 1b). Les distributions d'âge des personnes dépistées positives sont différentes selon le sexe ($p < 0,001$), la proportion des moins de 20 ans étant plus élevée chez les femmes ($p < 0,01$).

Pôles de référence

Parmi les 32 pôles de référence, 29 ont participé à la surveillance en 2008. Ils ont pris en charge 570 patients

dépistés positifs en 2008, dont 412 (72%) ont accepté de participer à la surveillance. Parmi ces derniers, 62% sont des hommes. Les classes d'âges au dépistage les plus représentées sont les 30-39 ans (31%) et les 20-29 ans (29%). Les hommes sont légèrement plus âgés (médiane : 36 ans, IQR=29-46) que les femmes (médiane : 31 ans, IQR=26-45), mais la différence n'est pas statistiquement significative (figure 1c).

Parmi les 397 (96%) patients dont le pays de naissance est renseigné, 57% sont nés dans une zone de forte endémicité VHB, 26% dans une zone de moyenne endémicité (18% dans les DOM et 82% hors de France) et 17% dans une zone de faible endémicité (dont 99% en France métropolitaine). Le sexe-ratio est comparable quelle que soit la zone d'endémicité du pays de naissance. En revanche, l'âge médian diminue chez les hommes comme chez les femmes lorsque le niveau d'endémicité VHB augmente (tableau 1).

La découverte de l'hépatite B a été effectuée le plus souvent à l'occasion d'un bilan de santé (61%), plus fréquemment chez les femmes (70% vs. 56% chez les hommes; $p < 0,05$), dans le cadre d'une démarche diagnostique (21%), en raison de facteurs de risque vis-à-vis du VHB (15%) ou dans un autre cadre (3%). La répartition des circonstances de dépistage varie selon la zone d'endémicité du pays de naissance (tableau 1). Ainsi, la proportion de patients dépistés sur facteurs de risque augmente avec le niveau d'endémicité (6%, 12% et 19%), tandis que la proportion de patients dépistés dans le cadre d'une démarche diagnostique diminue (30%, 24% et 15%). Le pourcentage de patients dont le dépistage a été réalisé à l'occasion d'un bilan est semblable quelle que soit la zone d'endémicité du pays de naissance.

Parmi les 313 patients (76%) dont le stade clinique est renseigné, 11 patients (3,5%) présentaient un stade sévère de la maladie au moment de la prise en charge.

Tableau 1. Caractéristiques épidémiologiques par zone d'endémicité du pays de naissance des personnes dépistées positives pour l'AgHBs en 2008 et prises en charge dans 29 pôles de référence entre janvier 2008 et mai 2010, France

	Endémicité VHB du pays de naissance ^a			p	Total (n=397)
	Faible (n=69)	Moyenne (n=102)	Forte (n=226)		
Sexe, n (%)				NS	
Hommes	38 (55%)	60 (59%)	151 (67%)		
Femmes	31 (45%)	42 (41%)	75 (33%)		148 (37%)
Âge au dépistage, médiane (IQR) ^b				-	
Hommes	42 ans (31-57)	41 ans (33-51)	33 ans (27-41)		
Femmes	40 ans (25-60)	33 ans (28-51)	29 ans (25-35)		31 ans (26-44)
Circonstances de dépistage ^c , n (%)				< 0,05	
Fortuit ¹	38 (60%)	51 (59%)	111 (63%)		
Démarche diagnostique ²	19 (30%)	21 (24%)	27 (15%)		
Facteurs de risque ³	4 (6%)	10 (12%)	34 (19%)		
Autres	2 (3%)	4 (5%)	3 (2%)		9 (3%)

NS : non significatif au seuil alpha=5%

^a Pays de zone de faible endémicité (prévalence de l'AgHBs < 2%) : France métropolitaine, pays de l'Europe du Nord, Europe de l'Ouest, Amérique du Nord, Pacifique ; pays de zone de moyenne endémicité (prévalence de l'antigène comprise entre 2 et 8%) : Dom-Tom, Europe de l'Est et du Sud, Afrique du Nord, Moyen-Orient, sous-continent Indien, Amérique du Sud ; pays de zone de forte endémicité (prévalence de l'AgHBs ≥ 8%) : Afrique subsaharienne, Asie.

^b IQR= intervalle interquartile

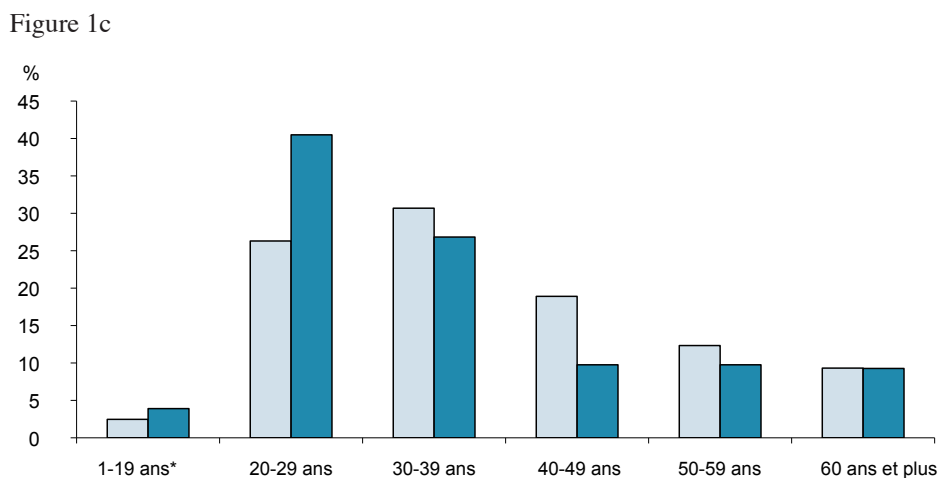
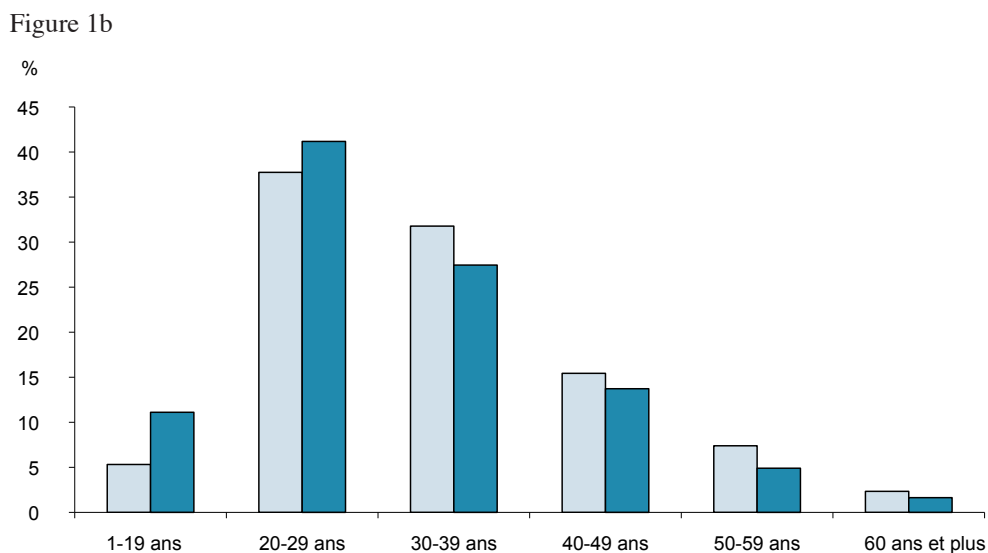
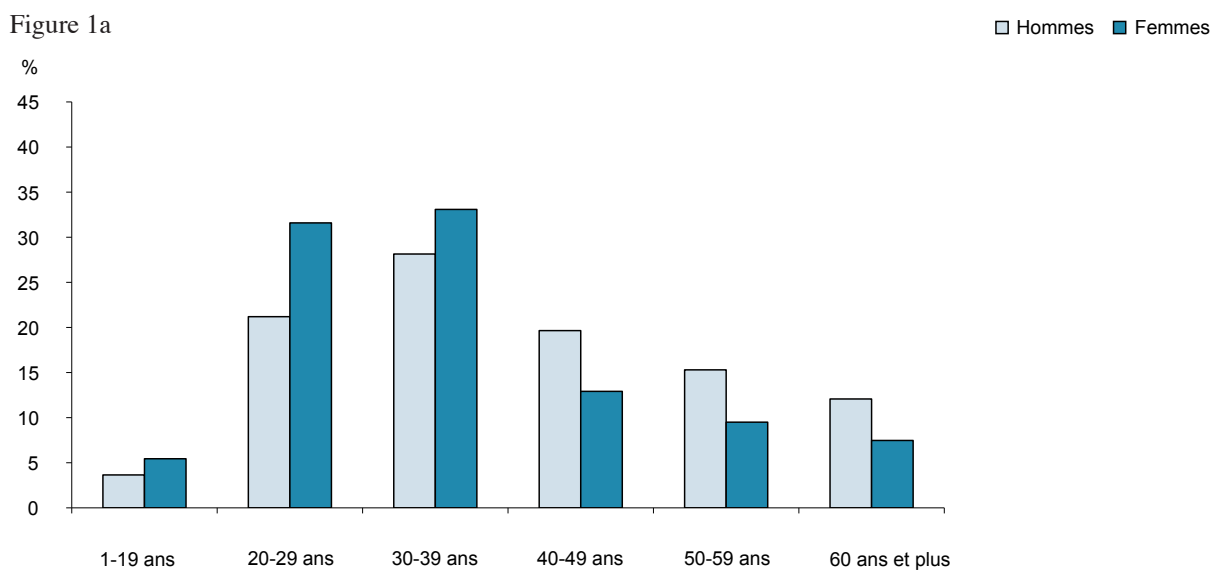
^c Pour les patients pour lesquels une seule circonstance de découverte est renseignée :

¹ Bilan systématique (grossesse, de sécurité sociale, pré-opératoire), bilan pré-transfusionnel, don de sang...

² Signes cliniques spécifiques, anomalie du bilan hépatique, bilan de cirrhose ou carcinome hépatocellulaire.

³ Personnes nées dans une zone de moyenne/forte endémie VHB, partenaires sexuels porteurs de l'AgHBs, usagers de drogue, hémodialysés

Figure 1. Répartition par classe d'âge et par sexe des personnes confirmées AgHBs positif en 2008 par les laboratoires participants du réseau RenaVHC/B (figure 1a), par les CDAG participantes (figure 1b) et prises en charge dans les pôles de référence participants entre janvier 2008 et mai 2010 (figure 1c), France.



* 2 patients avaient 18 ans au moment de la prise en charge mais 17 ans au moment du dépistage

Discussion

Notre étude permet d'aborder le dépistage de l'hépatite B en France en 2008 à partir de trois angles d'approche complémentaires : le dépistage en laboratoires de ville et hospitaliers, en CDAG et par le biais de la prise en charge. Elle fournit une description des personnes dépistées AgHBs positives en 2008 en France, préalable à l'évaluation du plan national de lutte contre les hépatites B et C, 2009-2012 [8].

Ces trois réseaux de surveillance fournissent des données concordantes entre elles. Ainsi, que le dépistage soit réalisé dans les laboratoires du réseau RenaVHC/B ou en CDAG, les tests confirmés AgHBs positifs représentent respectivement, chez les femmes et les hommes, 0,5% et 1% des tests de dépistage AgHBs réalisés. Ces résultats, du même ordre de grandeur que les prévalences estimées chez les hommes et les femmes lors de l'enquête de prévalence de 2004 (respectivement, 0,21% et 1,1%), sont en faveur d'un dépistage peu ciblé [5]. Les personnes dépistées positives pour l'AgHBs sont majoritairement des hommes (de 58% à 72% selon le réseau) et sont le plus souvent âgées de 20 à 39 ans (55-70%), les hommes étant en moyenne plus âgés que les femmes. Parmi les patients dépistés en 2008 et pris en charge dans les pôles de référence pour une hépatite B chronique, plus de huit patients sur 10 sont nés dans des pays de moyenne ou forte endémicité VHB, où la transmission du VHB pendant l'enfance est très fréquente et le risque du passage à la chronicité de l'infection majeur [5]. Pourtant, moins d'un patient sur cinq né en zone de moyenne ou forte endémicité VHB est dépisté du fait de facteurs de risque et, pour plus de 60% d'entre eux, l'hépatite B est découverte fortuitement à l'occasion d'un bilan de santé systématique.

Ces données comportent des limites. Il est ainsi difficile d'évaluer la représentativité des laboratoires du réseau RenaVHC/B et des CDAG participants par rapport à l'ensemble des laboratoires et CDAG réalisant la recherche d'AgHBs, ainsi que l'exhaustivité de la surveillance de l'hépatite chronique B au sein des pôles de référence participants. En outre, les caractéristiques des patients des pôles de référence pris en compte dans cette étude ne sont pas extrapolables à l'ensemble des patients dépistés en 2008 pris en charge pour une hépatite chronique B. Ces limites ne sont cependant pas de nature à affecter les résultats principaux de cette analyse. Il convient par ailleurs d'interpréter avec prudence les résultats sur les circonstances de découverte de l'hépatite B, cette information étant recueillie par les médecins des pôles auprès du patient et non auprès des médecins ayant prescrit le dépistage.

Nos résultats suggèrent qu'une amélioration du dépistage de l'hépatite B est nécessaire, comme en témoigne la proportion élevée de patients infectés ignorant leur statut (55% en 2004) [5]. Les données de notre étude ne permettent pas de déterminer quelle serait la meilleure stratégie de dépistage de l'AgHBs : un dépistage ciblé sur les personnes à risque, un dépistage de l'ensemble de la population ou un couplage des deux, à l'instar de ce qui est proposé pour le VIH [12]. Pour cela, des études complémentaires, notamment médico-économiques, et des expérimentations pour développer l'offre et

l'accès au dépistage sont nécessaires.

Le taux de positivité des tests de dépistage, proche de la prévalence en population générale [5], y compris en CDAG, et la faible proportion de patients nés en zone de forte endémicité qui seraient dépistés sur facteurs de risque, témoignent d'un dépistage insuffisamment ciblé sur les personnes à risque. En outre, le fait que la majorité des patients seraient dépistés fortuitement à l'occasion de bilans de santé systématiques témoigne de l'importance de saisir les opportunités d'un contact avec le système de soins pour proposer le dépistage de l'AgHBs.

L'amélioration des pratiques de dépistage doit également passer par l'actualisation des connaissances auprès de la population et des professionnels de santé afin de faciliter à la fois l'identification des facteurs de risque de l'hépatite B par la population et leur recherche par les médecins. Une étude qualitative menée par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) a mis en évidence un très faible niveau de connaissance de la population générale et migrante sur la maladie et ses modes de transmission, ainsi que la difficulté des médecins à rechercher certains facteurs de risque et à aborder la question du dépistage [13]. Dans cette perspective, la réactualisation et la diffusion des recommandations de dépistage de l'hépatite B de 2001 semblent être un préalable important.

Par ailleurs, l'évolution des outils biologiques contribuera probablement au renforcement du dépistage. Ainsi, le travail de la Haute autorité de santé (HAS) sur un algorithme de dépistage des marqueurs biologiques de l'hépatite B (voir article HAS de ce même numéro) devrait, à terme, constituer une aide précieuse à la prescription et l'interprétation de ces marqueurs, jugée parfois complexe par les médecins [13;14]. La prise en charge à 100% des sérologies de l'hépatite B, inscrite au plan national de lutte contre les hépatites B et C [8], devrait également contribuer à favoriser la prescription du dépistage. Enfin, le développement et l'utilisation d'un test de dépistage rapide de l'AgHBs permettront à moyen terme d'atteindre certaines populations difficiles d'accès et à risque pour le VHB.

L'objectif du plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 est d'augmenter la proportion de personnes connaissant leur statut sérologique de 45 à 65% en 2012 [8], afin d'améliorer la prise en charge des personnes infectées et la mise en place de mesures de prévention de la transmission à l'entourage, notamment par la vaccination des personnes non immunisées et ainsi limiter la diffusion de cette pathologie. Cet objectif ne pourra être atteint sans une action coordonnée sur la stratégie et les critères de dépistage, sur le niveau d'information des professionnels de santé et de la population et sur les outils de dépistage.

RÉFÉRENCES

- > [1] Décret n° 92-143 du 14/02/92 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?jsessionid=A95CA8A09422DB8E0F5755AD41ED4505.tpdjo06v_3?cidTexte=JORFTEXT000000540419&dateTexte=20030526
- > [2] 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 du sang, d'organes ou de tissus)*. Paris : Anaes, 2001.

- > [3] 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>
- > [4] *Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique*. Bull Epidemiol Hebd. 2011;(10-11):101-57.
- > [5] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, et al. *Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors*. J Med Virol. 2010;(82):546-55.
- > [6] Antona D, Couturier E, Larsen C. *Épidémiologie des hépatites virales en France*. Rev Prat. 2011;61(1):25-7, 30-2.
- > [7] Péquignot F, Hillon P, Antona D, Ganne N, Zarski JP, Méchain M, et al. *Estimation nationale de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France métropolitaine en 2001*. Bull Epidemiol Hebd. 2008;(27):237-40.
- > [8] Ministère chargé de la Santé et des Sports. *Plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009-2012)*. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf
- > [9] *Circulaire DGS/SD6 A n° 2000-531 du 17 octobre 2000 relative aux modalités de désignation et aux missions des Consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG)*. <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2000/00-44/a0443083.htm>
- > [10] Organisation mondiale de la santé. *Répartition mondiale des hépatites A, B et C, 2001*. Relevé épidémiologique hebdomadaire 2002;77:41-8.
- > [11] Institut de veille sanitaire. Dossier thématique «Hépatite B». *Prise en charge de l'hépatite chronique B au sein des pôles de référence hépatites*.
- > [12] Ministère chargé de la Santé et des Sports. *Plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014*. <http://www.sante.gouv.fr/plan-national-de-lutte-contre-le-vih-sida-et-les-ist-2010-2014.html>
- > [13] Jestin C, Vignier N, Le Lay E. *Dépistage et vaccination : ce qu'en pensent les médecins*. Concours Médical 2009;(131):410-1.
- > [14] Girard A, Moreau-Gaudry A, Alpes RP, Hilleret MN. *Analysis of medical prescribing practices for hepatitis B serology tests*. Gastroenterol Clin Biol. 2010;(34):8-15.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le groupe des pôles de référence et laboratoires participants, l'ensemble des laboratoires du réseau RenaVHC/B et les Consultations de dépistage anonyme et gratuit pour leur collaboration.

Comment citer cet article

Rahib D, Brouard C, Pioche C, Le Vu S, Delarocque-Astagneau E, Semaille C, et al. *Dépistage de l'hépatite B : caractéristiques des personnes dépistées antigène HBs positif en France en 2008*. BEHWeb.2011(1). www.invs.sante.fr/behweb/2011/01/r-3.htm

Méthodes alternatives au prélèvement sanguin pour le diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C

Alternative approaches to venous specimens for the detection of hepatitis C virus infection

Date de soumission : 22/03/2011 Date of submission: 03/22/2011

Stéphane Chevaliez, (stephane.chevaliez@hmn.aphp.fr), Jean-Michel Pawlotsky

Centre national de référence des Hépatites B, C et delta, Laboratoire de virologie & Inserm U955, Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est, Créteil, France

RÉSUMÉ

Le diagnostic de l'hépatite C repose sur la détection des anticorps anti-VHC totaux, à l'aide de tests Elisa de 3^e génération, et la détection-quantification de l'ARN du VHC à l'aide d'une technique de PCR en temps réel avec un seuil de détection de 10-15 UI/mL. Ces examens s'effectuent classiquement sur sérum ou plasma à partir d'un prélèvement veineux centrifugé par un laboratoire de biologie.

Des alternatives aux techniques Elisa sur sérum ou plasma sont aujourd'hui développées, comme par exemple des tests immunologiques sur carte ou bandelettes permettant la mise en évidence d'anticorps anti-VHC (test rapides d'orientation diagnostique) et des tests non immunologiques sur papier buvard permettant de détecter et éventuellement de quantifier l'ARN du VHC. Ces tests utilisent des matrices biologiques telles que le liquide cravculaire ou le sang total capillaire prélevé au bout du doigt. Ces méthodes permettent une biologie délocalisée auprès du patient, ou "point-of-care testing" (POCT).

Le développement de tests fiables, ainsi que la demande des autorités de santé visant à promouvoir le dépistage de masse dans les pays industrialisés et le diagnostic dans les pays en développement, devraient permettre à ces tests de trouver une place prépondérante en pratique clinique.

Des évaluations prospectives des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont aujourd'hui nécessaires pour établir leurs performances analytiques, leurs indications et connaître leurs avantages et limites dans les stratégies de dépistage. Une standardisation, en particulier par l'automatisation de l'analyse des papiers buvards, est indispensable si ce type de support doit être utilisé à plus large échelle.

ABSTRACT

Hepatitis C virus infection diagnosis is based on the detection of total anti-HCV antibodies (Ab) by means of 3rd-generation EIA, together with HCV RNA detection-quantification with a real-time PCR assay with a lower limit of detection of 10-15 IU/mL. Serological and molecular tests are performed from plasma or serum obtained from whole blood and separated from red blood cells by means of centrifugation.

Alternative methods are currently in development, including immunoassays, such as immunochromatographic and immunofiltration-based tests, that detect anti-HCV Ab, or non-immunological tests based on nucleic acid detection from dried blood spots. Point-of-care (POC) tests can be used in clinical specimens such as oral fluids or fingerstick whole blood. They potentially offer substantial benefits for the diagnosis and the management of HCV infection as they may help promote large-scale screening of HCV-infected patients in both industrialized countries and the developing world. Prospective assessment of rapid POC tests is however warranted in order to assess their analytical performance (specificity, sensitivity) and their clinical utility. Dried blood spots could represent an alternative for the diagnosis of HCV infection and for quantification of viral nucleic acids, pending standardization and better automation.

Introduction

Environ 120 à 130 millions d'individus dans le monde sont porteurs chroniques du virus de l'hépatite C (VHC) [1]. Plus de 250 000 personnes meurent chaque année des conséquences de la maladie chronique du foie liée au VHC, décompensation de la cirrhose ou carcinome hépatocellulaire (CHC). En France, le nombre annuel de décès attribuables au VHC est d'environ 2 600 [2]. L'infection par le VHC est devenue la principale indication de transplantation hépatique et sera très bientôt la principale cause de CHC dans les pays industrialisés [3]. L'hépatite C constitue un véritable problème de santé universelle. L'utilisation de drogues par voie veineuse ou nasale et les actes médicaux ou chirurgicaux invasifs sont les principaux facteurs de risque d'infection par le VHC [4;5]. L'enquête nationale de prévalence des hépatites B et C, réalisée en 2004 auprès de plus de 14 000 individus, a estimé à 0,84% la prévalence des anticorps anti-VHC, soit environ 400 000 individus, dont une grande majorité (65%) étaient atteints d'hépatite chronique [6].

Du fait du caractère asymptomatique de l'infection chronique par le VHC jusqu'à des stades avancés de la maladie, on estime qu'environ 40% à 60% des sujets infectés ignorent leur infection [7]. Cette estimation a été confirmée dans l'enquête de prévalence de 2004 [6]. Le diagnostic tardif de l'infection par le VHC a d'importantes implications cliniques, car la cirrhose est un facteur primordial d'échec thérapeutique et de morbidité-mortalité [8]. Le risque de complications hépatiques chez le sujet cirrhotique est en effet élevé et persiste, même s'il est diminué, en cas de réponse virologique soutenue (RVS) au traitement antiviral [9].

Contrairement aux infections causées par le VHB ou le VIH, l'infection par le VHC est curable. Le traitement de l'hépatite chronique C repose aujourd'hui sur l'administration d'interféron pégylé alpha-2a (Pegasys®, Roche) ou alpha-2b (Viraferonpeg®, MSD) associé à la ribavirine (Copegus®, Roche ou Rebetol®, MSD). L'éradication définitive du virus est obtenue chez 40% à 50% des patients infectés par un VHC de génotype 1, génotype majoritaire en France [10], et chez environ 80% des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 [11]. En 2011, de nouveaux traitements seront disponibles pour les patients infectés par un VHC de génotype 1. Ils reposeront sur l'administration d'un inhibiteur spécifique de la protéase du VHC, le telaprevir (Janssen-Cilag) ou le boceprevir (MSD), associé à l'interféron alpha-2a ou alpha-2b pégylé et la ribavirine. Les résultats des essais cliniques de phase 3 récemment présentés ont montré que les trithérapies augmentent significativement les chances de guérison des patients infectés par un VHC de génotype 1, avec des durées de traitement éventuellement plus courtes en fonction de la réponse virologique précoce [12].

Le plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 (<http://www.sante.gouv.fr/plan-national-de-lutte-contre-les-hepatites-b-et-c-2009-2012.html>) a défini plusieurs axes stratégiques, dont le renforcement du dépistage de l'hépatite C chez les personnes à risque, afin de réduire le risque de développement de complications à long terme et de prévenir d'éventuelles transmissions. Ces sujets constituent un groupe hétérogène comprenant les individus transfusés avant 1992, les utilisateurs

de drogues par voie veineuse ou nasale ou ayant fait usage de drogues auparavant, les patients co-infectés par le VIH, les sujets ayant une activité sérique des transaminases élevée sans autre cause, les enfants nés de mères séropositives pour le VHC, les homosexuels masculins et les patients hémodialysés.

“Point Of Care Testing” : la biologie délocalisée auprès du patient

Plusieurs marqueurs biologiques sont à la disposition du clinicien pour le dépistage et le diagnostic précoce de l'infection par le VHC. Les marqueurs virologiques (anticorps anti-VHC totaux, antigène de capsid, ARN du VHC et génotype), biochimiques (activité sérique des transaminases) et histologiques (sévérité de l'atteinte hépatique) sont utilisés en pratique clinique pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des infections par le VHC. La détection des anticorps anti-VHC totaux repose sur l'utilisation de tests Elisa de 3^e génération. Les méthodes de détection et de quantification de l'ARN viral font appel aux techniques de PCR en temps réel qui bénéficient d'un seuil de détection de l'ordre de 10 à 15 unités internationales par millilitre (UI/mL). Ces examens s'effectuent classiquement sur sérum ou plasma à partir d'un prélèvement veineux centrifugé par un laboratoire de biologie. Ces approches constituent la méthode de référence pour le diagnostic de l'infection par le VHC.

Des alternatives aux techniques Elisa sur sérum ou plasma sont aujourd'hui développées, comme par exemple des tests immunologiques sur carte ou bandelettes, permettant la mise en évidence d'antigènes ou d'anticorps spécifiques, et des tests non immunologiques sur papier buvard permettant de détecter et éventuellement de quantifier les acides nucléiques. Ces tests représentent une alternative au prélèvement veineux au pli du coude, car ils utilisent des matrices biologiques telles que la salive ou le liquide cravicaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et les lèvres) ou le sang total capillaire prélevé au bout du doigt. Le prélèvement sanguin, qui implique seringues, tubes, centrifugeuses, congélation et personnel expérimenté, est ainsi évité. Ces méthodes permettent une biologie délocalisée auprès du patient, ou “point-of-care testing” (POCT). Elles peuvent en effet être utilisées directement auprès du patient, c'est-à-dire dans les cabinets médicaux, les services d'urgences, les unités de soins intensifs, les CIDAG (Centres d'information et de dépistage anonyme et gratuit), les structures de prévention ou les structures associatives, voire au domicile du patient. L'arrêté du 9 novembre 2010 a fixé les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) de l'infection par le VIH. Cet acronyme conforte le statut de dispositif médical au test rapide délocalisé, qui pourrait être réalisé à domicile à l'instar d'un auto-contrôle de glycémie.

Le développement de tests fiables, ainsi que la demande des autorités de santé visant à promouvoir le dépistage de masse dans les pays industrialisés et le diagnostic dans les pays en développement (PED), devraient permettre à ces tests de trouver une place prépondérante en pratique clinique.

Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)

Les TROD sont souvent résumés aux tests "savonnettes", du même type que les tests de grossesse disponibles en officine. Leur définition exacte est cependant plus complexe. En 2003, le programme de recherche et de formation en maladies tropicales de l'Organisation mondiale de la santé a défini les caractéristiques idéales d'un POCT (tableau 1) [13]. Le test doit être bon marché, sensible, spécifique, facile à réaliser en un maximum de 3 à 4 étapes à température ambiante et ses résultats doivent être disponibles en moins de 30 minutes. Ces tests ne doivent pas nécessiter de matériel spécifique.

Aux États-Unis, l'utilisation de TROD pour le diagnostic de l'infection par le VIH a considérablement augmenté par rapport aux tests classiques au cours des dernières années. Par exemple, le test OraQuick Advance HIV-1/2 Antibody Test® (OraSure Technologies, Inc.) ne représentait que 5,2% de la totalité des diagnostics de VIH réalisés dans une vingtaine d'hôpitaux et de cliniques de New York et de sa région en 2005. Trois ans plus tard, il concerne plus de 85% des diagnostics VIH [14]. En France, le seul dispositif médical qui dispose d'un marquage CE pour le diagnostic de l'infection par le VHC est le test OraQuick HCV Rapid Antibody Test® (OraSure Technologies, Inc.), dont le revendeur est Méridian Biosciences. Le prix du test est d'une dizaine d'euros. Ce test peut être utilisé à partir de cinq matrices différentes (sérum, plasma, sang total veineux, sang total capillaire, fluide buccal) chez des individus de plus de 11 ans à risque d'infection par le VHC et/ou présentant des signes cliniques.

Aux États-Unis, la FDA permet depuis juin 2010 d'utiliser ce test pour la détection des anticorps anti-VHC à partir de sang total veineux chez les individus de plus de 15 ans à risque d'infection par le VHC et/ou présentant des signes cliniques. Les performances analytiques de ce test pour la détection des anticorps anti-VHC semblent satisfaisantes, comme en témoignent deux études récemment publiées [15;16]. La spécificité et la sensibilité variaient en effet respectivement entre 99,8% et 100% et entre 98,1% et 100% selon le type de matrice biologique considérée. La moins bonne performance a été obtenue pour le liquide cravculaire, qui contient moins d'anticorps que le sang. Ces résultats doivent cependant être confirmés dans des études prospectives indépendantes, comme cela a été récemment le cas pour le VIH dans une étude française menée chez plus de 200 adultes séropositifs [17].

Des limites existent à l'utilisation des TROD sur sang total ou salive, qui manquent de sensibilité pour différentes raisons : la nature des antigènes utilisés, l'hémolyse, la dilution entraînée par la présence des globules rouges lors des prélèvements capillaires au bout du doigt, la très faible quantité d'anticorps naturels dans le liquide cravculaire, la liaison des anticorps aux antigènes de synthèse à température ambiante et non à 37°C comme dans les tests immuno-enzymatiques. Le temps de réaction raccourci diminue encore la sensibilité. Enfin, lors d'utilisation en dehors d'un laboratoire de biologie ou d'une structure de santé habilitée, la traçabilité, l'archivage des résultats et la gestion des déchets biologiques potentiellement contaminants posent problème (tableau 2) [18].

Tableau 1. Caractéristiques idéales d'un "Point Of Care Testing" (POCT) : critères ASSURED

- A** = Prix attractif (*Affordable*)
- S** = Sensible (*Sensitive*)
- S** = Spécifique (*Specific*)
- U** = Facile d'utilisation en un minimum d'étapes (*User-friendly*)
- R** = Robuste et rapide (*Robust and rapid*)
- E** = Sans équipement spécifique (*Equipment-free*)
- D** = À disposition de tous ceux qui en ont besoin (*Deliverable*)

Tableau 2. Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage des anticorps anti-VHC

Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)	Tests Elisa 3 ^e génération
Avantages	
Facilité d'utilisation	Excellente spécificité
Stockage à température ambiante	Grande sensibilité
Réalisable partout	Automatisation (haut débit)
Spécificité et sensibilité satisfaisantes	Réalisation à 37°C
	Bonne traçabilité (enregistrement informatique des résultats)
Inconvénients	
Absence de traçabilité	Nécessité de chaînes du froid
Lecture subjective (dépendante de l'opérateur)	Matériel (centrifugeuses)
Élimination des déchets infectieux	
Prix élevé (>10 euros)	

Papier buvard : une technique prometteuse

Le recours au papier buvard pour l'analyse de prélèvements sanguins remonte à 1960 avec le test de Guthrie (méthode de dépistage de la phénylcétonurie chez le nouveau-né). Le papier buvard permet de recueillir du sang et de le conserver sous forme desséchée. Une fois séchés à température ambiante, les prélèvements peuvent être acheminés par voie postale puis conservés rigoureusement à -20°C afin de ne pas altérer la qualité des acides nucléiques [19].

Le papier buvard permet la détection des anticorps anti-VHC, ainsi que la détection et la quantification de l'ARN du VHC. Néanmoins, la charge virale VHC est sous-estimée d'un facteur au moins 100 par rapport à celle déterminée sur un prélèvement sérique ou plasmatique [20]. De plus, le seuil inférieur de détection de l'ARN du VHC sur papier buvard est de l'ordre de 500 UI/mL. Ce manque de sensibilité par rapport aux techniques réalisées sur sérum ou plasma pose un réel problème d'utilisation du buvard pour le suivi thérapeutique, car l'objectif du traitement antiviral est d'obtenir une charge virale indétectable (<10-15 UI/mL) le plus précocement possible afin d'augmenter les chances de guérison [11].

Le papier buvard représente néanmoins une alternative au diagnostic prometteuse pour les pays ne disposant pas d'appareillages de biologie moléculaire performants (PED), pour les structures de dépistage ou associatives, et pour le diagnostic précoce de la transmission mère-enfant par recherche de l'ARN viral dans le sang du nouveau-né.

La manipulation des buvards requiert un temps et un savoir-faire réservés à un personnel bien formé. Si les tests de biologie moléculaire réalisés sur papier buvard doivent être optimisés, en particulier automatisés, les travaux déjà publiés et en cours montrent que ce support est fiable à la fois pour des tests de sérologie et de biologie moléculaire. L'étude de Tuailon et coll. [20] récemment publiée a montré que, parmi les 200 patients testés (100 patients séropositifs pour le VHC dont 62 avec un ARN détectable et 100 patients séronégatifs pour le VHC), la sensibilité et la spécificité de détection des anticorps anti-VHC étaient respectivement de 99% (intervalle de confiance (IC) 95% : 97-100%) et 98% (IC95% : 97-99%). Seuls deux résultats de buvard étaient discordants par rapport aux résultats obtenus à partir d'échantillons sériques. Il s'agissait d'un patient co-infecté par le VIH faussement négatif et d'un autre patient faussement positif pour lequel aucun anticorps anti-VHC n'avait été détecté dans son sérum.

Conclusion

Les améliorations continues au cours des dernières années des POCT en terme de sensibilité, de spécificité, et de matrices biologiques utilisables, comme par exemple la salive ou le sang capillaire prélevé au bout du doigt, en font des alternatives prometteuses au prélèvement sanguin. Des évaluations prospectives des TROD sont aujourd'hui nécessaires pour établir leurs performances analytiques, leurs indications et connaître leurs avantages et leurs limites dans les stratégies de dépistage. Une standardisation, en parti-

culier par l'automatisation de l'analyse des papiers buvards, est indispensable si ce type de support doit être utilisé à plus large échelle.

RÉFÉRENCES

- > [1] Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(1):20-9.
- > [2] Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. *Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption*. *J Hepatol*. 2008;48(2):200-7.
- > [3] Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. *The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide*. *J Hepatol*. 2006 ;45(4):529-38.
- > [4] Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. *Acute hepatitis C: current status and remaining challenges*. *J Hepatol*. 2008;49(4):625-33.
- > [5] Williams IT, Bell BP, Kuhnert W, Alter MJ. *Incidence and transmission patterns of acute hepatitis C in the United States, 1982-2006*. *Arch Intern Med*. 2011;171(3):242-8.
- > [6] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, et al. *Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors*. *J Med Virol*. 2010;82(4):546-55.
- > [7] Volk ML, Tocco R, Saini S, Lok AS. *Public health impact of antiviral therapy for hepatitis C in the United States*. *Hepatology*. 2009;50(6):1750-5. Erratum in: *Hepatology*. 2010;51(2):725.
- > [8] Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. *Treatment predictors of a sustained virological response in hepatitis B and C*. *J Hepatol*. 2008;49(4):634-51.
- > [9] Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G, et al; Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). *Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study*. *Hepatology*. 2007;45(3):579-87.
- > [10] Payan C, Roudot-Thoraval F, Marcellin P, Bled N, Duverlie G, Fouchard-Hubert I, et al. *Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millennium: The GEMHEP GenoCII Study*. *J Viral Hepat*. 2005;12(4):405-13.
- > [11] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al; IDEAL Study Team. *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection*. *N Engl J Med*. 2009;361(6):580-93. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009;361(10):1027.
- > [12] Pawlotsky JM. *The results of phase III clinical trials with telaprevir and boceprevir presented at the Liver Meeting 2010: A new standard of care for hepatitis C virus genotype 1 infection, but with issues still pending*. *Gastroenterology* 2011;140(3):746-54.
- > [13] Kettler H, White K, Hawkes S. *Mapping the landscape of diagnostics for sexually transmitted infections. Key findings and recommendations*. Geneva: TDR, 2004. <http://apps.who.int/tdr/svc/publications/tdr-research-publications/mapping-landscape-sti>
- > [14] Omi J. *Integration of HIV testing within medical care in a large public hospital system*. 2008 National Summit on HIV Diagnosis, Prevention, and Access to Care.
- > [15] Lee SR, Kardos KW, Schiff E, Berne CA, Mounzer K, Banks AT, et al. *Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid*. *J Virol Methods*. 2011;172(1-2):27-31.
- > [16] Lee SR, Yearwood GD, Guillon GB, Kurtz LA, Fischl M, Friel T, et al. *Evaluation of a rapid, point-of-care test device for the diagnosis of hepatitis C infection*. *J Clin Virol*. 2010;48(1):15-7.
- > [17] Pavie J, Rachline A, Loze B, Niedbalski L, Delaugerre C, Laforgerie E, et al. *Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting*. *PLoS One*. 2010 Jul 19;5(7):e11581.
- > [18] Delaugerre C, Simon F. *Tout sur les tests de dépistage rapide*. *Transcriptases* 2009;(141):35-42.
- > [19] Mitchell C, Jennings C, Brambilla D, Aldrovandi G, Amedee AM, Beck I, et al; Dried Blood Spot Working Group of the Infant Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network. *Diminished human*

immunodeficiency virus type 1 DNA yield from dried blood spots after storage in a humid incubator at 37 degrees C compared to -20 degrees C.
J Clin Microbiol. 2008;46(9):2945-9.

> [20] Tuillon E, Mondain AM, Meroueh F, Ottomani L, Picot MC, Nagot N, et al. *Dried blood spot for hepatitis C virus serology and molecular testing.* Hepatology. 2010;51(3):752-8.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Dr C. Larsen pour son aide à la rédaction de cet article

Comment citer cet article

Chevaliez S, Pawlotsky JM. *Méthodes alternatives au prélèvement sanguin pour le diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C.* BEHWeb 2011 (1). www.invs.sante.fr/behweb/2011/01/r-4.htm

Recommandation de la Haute autorité de santé (France) pour le dépistage biologique des hépatites virales B et C

Guidelines of the French National Authority for Health for the biological screening of B and C viral hepatitis

Date de soumission : 14/03/2011 Date of submission: 03/14/2011

Grégoire Jeanblanc (g.jeanblanc@has-sante.fr)

Haute autorité de santé, Saint-Denis La Plaine, France

RÉSUMÉ

À la demande de la Direction générale de la santé, la Haute autorité de santé (HAS) a élaboré une recommandation pour le dépistage des hépatites B et C.

La détection des Ac anti-VHC est recommandée pour le dépistage de l'hépatite C. En cas d'Ac anti-VHC négatifs, le résultat du dépistage est l'absence de contact avec le VHC sauf infection récente avant séroconversion ou immunodépression sévère. En cas d'Ac anti-VHC positifs, le contrôle de la sérologie est recommandé par un nouveau test immuno-enzymatique (EIA) avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement (acte 3785 de la Nomenclature des actes de biologie médicale - NABM). En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, le résultat à annoncer est le contact avec le VHC. Dans cette situation, la HAS recommande la recherche de l'ARN du VHC par PCR sur ce même deuxième prélèvement.

Pour le dépistage biologique de l'hépatite B, la HAS retient trois stratégies à l'issue de son évaluation : la première est la recherche d'emblée des trois marqueurs (Ac anti-HBc, Ag HBs et Ac anti-HBs) ; la seconde correspond au contrôle avant vaccination de la NABM : Ac anti-HBc et Ac anti-HBs ; la troisième est la recherche de l'Ag HBs et des Ac anti-HBs. Réaliser les trois marqueurs d'emblée (Ac anti-HBc, Ag HBs et Ac anti-HBs), stratégie préconisée par le groupe de travail, présente l'avantage de déterminer le statut immunitaire de la personne à risque en un seul temps mais son coût total est plus élevé que les deux autres. En effet, même si les inconvénients des deux autres stratégies ne doivent pas être ignorés, le contrôle avant vaccination de la NABM et la recherche de l'Ag HBs et des Ac anti-HBs permettraient des économies de ressources et doivent être envisagés comme des alternatives possibles. En cas d'Ag HBs positif, la HAS recommande le contrôle sur un deuxième prélèvement comme prévu dans la NABM.

ABSTRACT

The French National Authority for Health (HAS) has published guidelines for the screening of hepatitis B and C at the request of the French Ministry for Health.

Testing for anti-HCV antibodies (Ab) is recommended for hepatitis C screening. If negative, the person has had no contact with hepatitis C, recent infection before seroconversion and severe immunosuppression excepted. If positive, a second test is recommended using a new enzyme immunoassay (EIA) test with a different reagent on a second blood sample. If that second test is also positive, the person has been infected with hepatitis C in the past and should be tested for HCV RNA by PCR using that second blood sample as a mean to diagnose active infection.

Concerning hepatitis B screening the HAS recommends one of three following strategies: anti-HBc Ab + HBs Ag + anti-HBs Ab or anti-HBc Ab + anti-HBs Ab or HBs Ag + anti-HBs Ab. The first option (testing for all three markers) has the advantage of indicating at once the exact immune status of the person at risk but its total cost is higher than that of the other two. Indeed, although the drawbacks associated with the other two options cannot be ignored they would allow for cost savings and therefore must be considered as possible alternatives. In case of positive HBs Ag a second test should be performed on a new blood sample to confirm the positive result.

Introduction

Les hépatites B et C sont des infections virales fréquentes en France (280 000 et 230 000 personnes respectivement) et souvent ignorées : plus de la moitié des personnes infectées par le VHB ignoraient leur statut en 2004 [1]. Le plus souvent asymptomatiques, elles peuvent guérir spontanément ou évoluer vers la chronicité (environ 5 à 10% des cas pour l'infection par le VHB chez l'adulte et entre 50 et 90% des cas pour l'infection par le VHC). Au stade chronique, environ 20% des personnes développeront une cirrhose après 10 à 20 ans d'évolution, avec une probabilité de 3 à 5%/an de carcinome hépatocellulaire parmi les patients cirrhotiques [2;3].

Les enjeux de santé publique du dépistage des hépatites B et C sont :

- réduire la morbi-mortalité (diagnostic précoce pour une prise en charge précoce) ;
- réduire l'incidence (vaccination contre l'hépatite B des sujets à risque qui n'ont jamais eu de contact avec le virus et adoption de comportements de prévention pour limiter les risques de transmission du virus à l'entourage, partenaires sexuels, personnes contact) ;
- optimiser l'utilisation des ressources allouées au dépistage.

En France, le dépistage des hépatites B et C est actuellement un dépistage individuel qui doit être proposé aux personnes à risque (principalement, pour l'hépatite C, les usagers de drogues et les populations migrantes originaires des pays de forte endémie et, pour l'hépatite B, les personnes ayant des comportements sexuels à risque et les populations migrantes originaires des pays de forte endémie) [4;5].

Dans le cadre du plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 [6], la Haute autorité de santé (HAS) a été saisie par la Direction générale de la santé pour valider les algorithmes de dépistage et de diagnostic biologique des infections par les virus des hépatites B et C. Il est à noter que l'objectif de l'évaluation n'était pas de valider les tests de dépistage sur des critères de performance, ni de modifier la stratégie actuelle du dépistage en France ou de réévaluer les populations à risque.

La HAS a réalisé une analyse des recommandations et politiques de santé publique internationales en matière de dépistage des hépatites B et C, puis a réuni un groupe de travail qui a validé l'algorithme proposé pour le dépistage biologique de l'hépatite C [7].

Pour l'hépatite C : la HAS recommande le dépistage par la détection des Ac anti-VHC chez les personnes à risque.

En cas d'Ac anti-VHC négatifs, le résultat du dépistage est l'absence de contact avec le VHC sauf infection récente avant séroconversion ou immunodépression sévère.

En cas d'Ac anti-VHC positifs, la HAS recommande le contrôle de la sérologie par un nouveau test immuno-enzymatique (EIA) avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement (acte 3785 de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)).

En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, le résultat à annoncer est le contact avec le VHC. Dans cette situation, la HAS recommande la recherche de

l'ARN du VHC par PCR sur ce même deuxième prélèvement.

Pour le dépistage de l'hépatite B, une revue de la littérature a permis d'identifier six stratégies différentes (encadré ci-après) qui ont fait l'objet d'une comparaison en termes d'efficacité et de coût : c'est cette évaluation qui est détaillée dans cet article.

Encadré - Stratégies possibles de dépistage biologique de l'hépatite B, identifiées par la Haute autorité de santé sur la base d'une revue de la littérature

- 1** - Recherche initiale des anticorps (Ac) anti-HBc et, en cas de positivité, recherche de l'antigène (Ag) HBs + Ac anti-HBs (stratégie proposée par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » réuni par le Comité stratégique du programme national de lutte contre les hépatites) [8,9]
- 2** - Recherche des Ac anti-HBc + Ag HBs (bilan pré-vaccinal des recommandations Anaes (2001) et Andem (1995)) [5]
- 3** - Recherche d'emblée des trois marqueurs : Ac anti-HBc + Ag HBs + Ac anti-HBs
- 4** - Recherche des Ac anti-HBc + Ac anti-HBs (contrôle avant vaccination de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) [10]
- 5** - Recherche de l'Ag HBs + Ac anti-HBs
- 6** - Recherche initiale de l'Ag HBs et en cas de négativité, recherche des Ac anti-HBc + Ac anti-HBs [9].

Méthode d'évaluation des stratégies de dépistage biologique de l'hépatite B

La HAS a donc réalisé une évaluation coût-efficacité des différentes stratégies possibles pour le dépistage biologique de l'hépatite B, à partir d'une analyse spécifique de la base de données de l'enquête de prévalence des hépatites B et C réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2004 [1].

L'efficacité a été définie comme la proportion de sujets bien orientés en termes d'annonce du résultat et de prise en charge médicale en regard du statut immunitaire de la personne déterminé dans l'enquête de l'InVS. La prise en charge médicale a été définie à partir des recommandations de l'Anaes sur le diagnostic et le suivi virologiques des hépatites virales de 2001 [5], du document de synthèse sur la prévention de l'hépatite B de l'Inpes de 2005 [11] et complétée à dire d'experts (groupe de travail) pour certains résultats biologiques non décrits dans les recommandations (tableau 1).

Le coût des stratégies a été calculé avec les tarifs de la NABM en vigueur dans la nomenclature actuelle [10], du point de vue de l'Assurance maladie et des ménages, en incluant uniquement les coûts directs médicaux (coûts des tests de dépistage, de la vaccination et des examens biologiques complémentaires pour le contrôle à distance de l'immunité ou le bilan de l'intensité de la réplication virale selon les résultats du dépistage initial) (tableau 2).

Tableau 1. Prise en charge médicale suite au dépistage de l'hépatite B en fonction du statut immunitaire de la personne dépistée

NB : 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 guérie 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 [11].

** Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé [5].

Tableau 2. Coûts unitaires utilisés dans l'évaluation coût-efficacité des différentes stratégies possibles pour le dépistage biologique de l'hépatite B

Ressource consommée	Tarif (€) 1B = 0,27 €*	Taux de remboursement par l'Assurance Maladie	Source
Ac anti-HBc	18,9	60%	Table nationale de codage de biologie sur Ameli.fr * (taux de remboursement). Consultée le 15/02/2010, mise à jour 22/01/2009
Ag HBs	17,55	60%	Idem
Ac anti-HBs	18,9	60%	Idem
Prélèvement	3,78	60%	Idem
Vaccin GenHevac B Pasteur® (Sanofi Pasteur MSD) OU Vaccin Engerix B® (Laboratoire GlaxoSmithKline) (1 dose)	18,56	65%	e-Vidal (consulté le 23/02/2010)
HBVAXPRO ® (Sanofi Pasteur MSD) (1dose)	17,65	65%	Idem
Ag HBe	18,9	60%	Table nationale de codage de biologie sur Ameli.fr * (taux de remboursement). Consultée le 15/02/2010, mise à jour 22/01/2009
Ac anti-HBe	18,9	60%	Idem
Génome viral (hybridation moléculaire)	40,5	60%	Idem
Ac anti-VHD	18,9	60%	Idem
Transaminases (ALAT)	2,7	60%	Idem
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 1 ^{er} juillet 2007)

* <http://www.ameli.fr/> - Consulté le 15/02/2010, tarif conventionnel à compter du 5 juillet 2002

L'efficacité a été mise en regard des coûts, ce qui a permis d'identifier les stratégies dominées, stratégie plus coûteuse et moins ou aussi efficace qu'au moins une autre.

Toutes les stratégies ont été comparées pour l'ensemble des personnes à risque et pour chaque population cible telle que définie dans l'enquête de l'InVS :

- personnes ayant des partenaires sexuels occasionnels au cours des 12 derniers mois ;
- personnes originaires de pays de moyenne et de forte endémie (étudiées séparément) ;
- séjour de plus de 3 mois dans les pays de moyenne et de forte endémie (étudiés séparément) ;
- personnes ayant connaissance qu'un proche est porteur chronique de l'Ag HBs ;
- séjour en institutions psychiatriques (et sanitaire ou sociale) ;
- usagers de drogues par voie intraveineuse ;
- usagers de drogues par voie intra-nasale ;
- personnes ayant eu un tatouage ou un piercing (étudiées séparément).

Une analyse d'impact budgétaire complémentaire a comparé les stratégies non dominées dans l'évaluation coût-efficacité. Le coût du dépistage actuel du VHB n'étant pas disponible, seuls les coûts totaux différentiels des stratégies retenues, comparés deux à deux, ont été calculés et ce, pour la popu-

lation-cible la plus importante parmi les populations à risque, à savoir les personnes qui ont eu au moins deux partenaires sexuels au cours des douze derniers mois et déclarant ne pas être vaccinées (effectif d'environ 2 millions de personnes obtenu d'après l'enquête sur le « Contexte de la sexualité en France » réalisée en 2006 [12]).

Résultats de l'évaluation des stratégies de dépistage biologique de l'hépatite B

Analyse coût-efficacité des six stratégies initiales

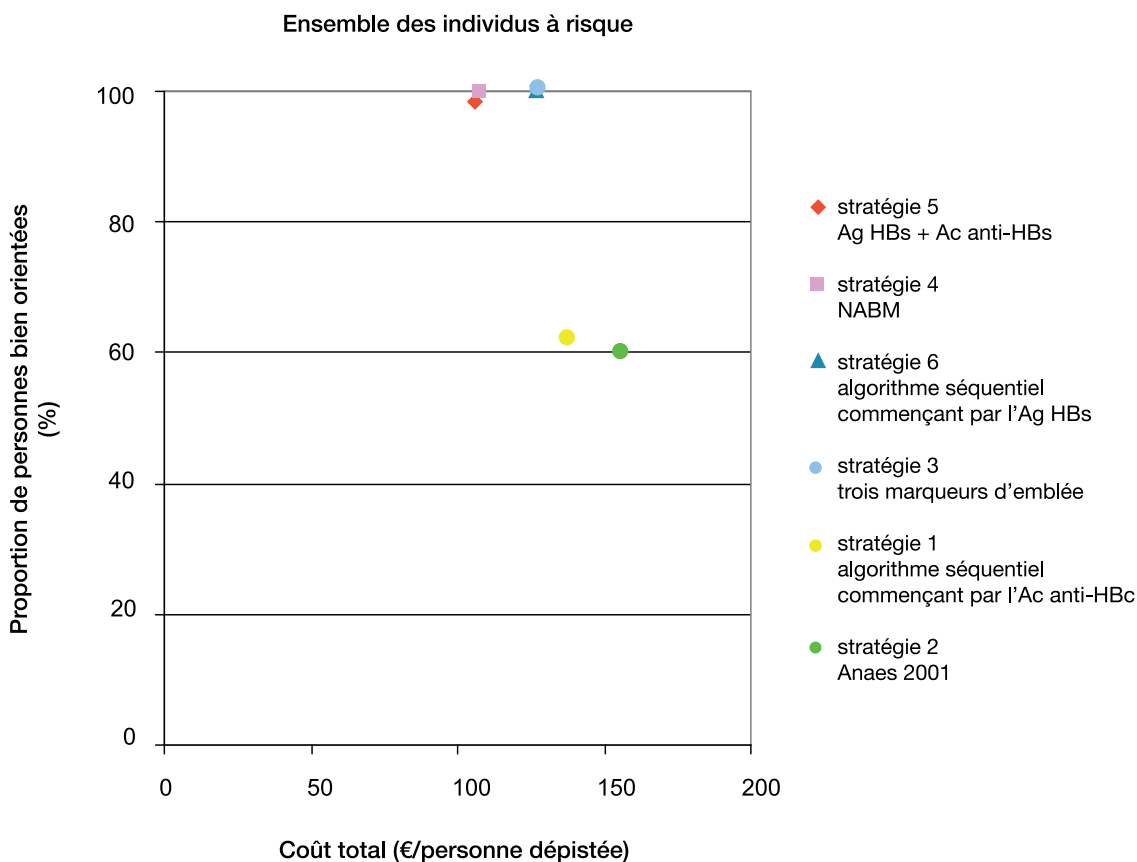
Les stratégies 1 et 2 étaient systématiquement dominées dans toutes les populations à risque, car toujours plus coûteuses et moins efficaces que plusieurs autres.

Les stratégies 3 et 6 étaient systématiquement dominées par la 4 dans toutes les populations à risque, puisqu'elles étaient plus coûteuses et aussi efficaces que cette dernière.

Enfin, la stratégie 5 était la stratégie la moins coûteuse pour une efficacité intermédiaire : supérieure aux stratégies 1 et 2 mais inférieure aux stratégies 3, 4 et 6 (figure 1).

À l'issue de cette analyse, les stratégies 4 et 5 étant les deux stratégies non dominées ont été retenues. Par ailleurs, la stratégie 3, permettant de déterminer en un seul temps le statut immunitaire de la personne vis-à-vis du virus de l'hépatite B, a également été retenue à la demande des membres du groupe de travail.

Figure 1. Efficience des différentes stratégies possibles pour le dépistage biologique de l'hépatite B



Analyse d'impact budgétaire des trois stratégies retenues

Le surcoût moyen de la stratégie 3 par rapport à la stratégie 4 a été évalué à 16,73 euros par personne dépistée (entre 4,52 et 16,85 euros par personne dépistée en fonction de la population-cible), soit un surcoût de 31,5 millions d'euros calculé pour la population, considérée à titre indicatif, des personnes ayant eu au moins deux partenaires sexuels au cours des douze derniers mois. En tenant compte des taux de remboursement des actes de biologie et de la vaccination, la part supportée par l'Assurance maladie serait de 20,28 millions d'euros, celle supportée par les ménages de 11,26 millions d'euros.

Le surcoût moyen de la stratégie 3 par rapport à la 5 était de 17,78 euros par personne dépistée (entre 2,87 et 18,13 euros par personne dépistée en fonction de la population-cible), soit un surcoût de 33,5 millions d'euros pour la même population. La part supportée par l'Assurance maladie serait de 21,58 millions d'euros, celle supportée par les ménages de 11,93 millions d'euros.

Enfin, le dépistage avec la stratégie 4 présenterait un surcoût juste inférieur à 2 millions d'euros par rapport au dépistage avec la stratégie 5. La part supportée par l'Assurance maladie serait de 1,28 million d'euros, celle supportée par les ménages de 699 000 euros.

Discussion

Cette évaluation, réalisée à partir de données de l'enquête de l'InVS de 2004, nous a permis d'éliminer rapidement trois stratégies de dépistage sur les six identifiées dans l'analyse de la littérature :

- recherche initiale des Ac anti-HBc et en cas de positivité, recherche de l'Ag HBs + Ac anti-HBs ;
- recherche des Ac anti-HBc + Ag HBs (bilan pré-vaccinal des recommandations Anaes (2001) et Andem (1995) ;
- recherche initiale de l'Ag HBs et en cas de négativité, recherche des Ac anti-HBc + Ac anti-HBs (IUSTI 2010).

La recherche d'emblée des trois marqueurs : Ac anti-HBc + Ag HBs + Ac anti-HBs (stratégie 3) présente l'intérêt de déterminer en un seul temps le statut immunitaire de la personne vis-à-vis du virus de l'hépatite B mais implique un surcoût important par rapport au dépistage associé des Ac anti-HBc et Ac anti-HBs (stratégie 4) et au dépistage associé de l'Ag HBs et Ac anti-HBs (stratégie 5).

Ce surcoût doit cependant être mis en regard de certains inconvénients des stratégies 4 et 5 qui n'ont pas pu être pris en compte dans l'évaluation de l'efficacité. En effet, avec la stratégie 4, les personnes ayant une infection aiguë B récente avant apparition des Ac anti-HBc (profil biologique : Ac anti-HBc-, Ac anti-HBs- et Ag HBs+) seront considérées à tort comme n'ayant jamais eu de contact avec le VHB et pourraient être vaccinées. La perte de chance pour ces personnes qui se croiront à tort protégées contre le virus après vaccination est potentiellement grave, puisqu'ignorant leur infection aiguë, elles ne pourront pas être suivies (guérison spontanée ou passage à la chronicité) ni adopter les comportements de prévention pour limiter les risques de transmission du virus à l'entourage. Cette erreur de diagnostic, probablement rare

au moment du dépistage car correspondant à une fenêtre sérologique courte, n'a concerné que trois personnes sur l'ensemble des personnes à risque dans l'enquête de l'InVS de 2004. La prévalence redressée était nulle, il en résulte que l'efficacité de la stratégie 4 n'en a pas été affectée.

De même, les personnes ayant une infection B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs (profil biologique : Ac anti-HBc+, Ac anti-HBs- et Ag HBs-) seront considérées à tort comme ayant une infection B en cours (aiguë ou chronique). Avec cette stratégie, ces personnes devraient avoir des examens complémentaires pour préciser l'intensité de la réplication du VHB qui, certes, permettront de corriger le diagnostic mais dans un deuxième temps (sur un second prélèvement), provoquant dans l'intervalle une anxiété inutile et un risque de perdre la personne de vue. Dans l'enquête de l'InVS, cette erreur de diagnostic a concerné 1,79% de la population d'ensemble des personnes à risque (IC 95% [1,36 ; 2,35]) et entre 1,2 et 26% des personnes en fonction de la population-cible (personnes adeptes du piercing et usagers de drogues par voie intraveineuse respectivement).

En revanche, ce bilan complémentaire permettra de « rattraper » certains cas exceptionnels d'infection par le VHB (infection B occultes et mutants de l'Ag HBs).

Cet algorithme entraînera également une erreur de diagnostic pour certaines personnes ayant des profils très rares (infection chronique avec présence d'Ac anti-HBs).

Avec la stratégie 5, les personnes ayant une infection B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs (profil biologique : Ag HBs-, Ac anti-HBs- et Ac anti-HBc+), seront considérées à tort comme n'ayant jamais eu de contact avec le virus et pourraient être vaccinées. Cette erreur de diagnostic pourrait entraîner une perte de chance en raison du risque de réactivation dans certaines circonstances (immunodépression sévère) et la vaccination inutile de ces personnes. La proportion de personnes concernées dans l'enquête de l'InVS était de 1,79% de la population d'ensemble des personnes à risque (IC 95% [1,36 ; 2,35]) et entre 1,2 et 26% des personnes en fonction de la population-cible (personnes adeptes du piercing et usagers de drogues par voie intraveineuse respectivement).

Enfin, cet algorithme mélange dans un même profil biologique les personnes vaccinées et les infections B anciennes et guéries et imposera aux médecins et aux biologistes médicaux d'annoncer à la personne qu'elle est « immunisée » sans plus de précision.

L'estimation du coût du dépistage actuel du VHB n'étant pas disponible, l'analyse d'impact budgétaire n'a pas pu être menée de façon à comparer le coût total des trois stratégies retenues par rapport à la situation existante. Seuls des différentiels de coût entre stratégies ont pu être calculés. Ces coûts différentiels ont été calculés 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.

Conclusion - Recommandation de la Haute autorité de santé

Dépistage de l'hépatite C

La recommandation de dépistage biologique de l'hépatite C a été décrite en introduction.

Dépistage de l'hépatite B

Pour ce dépistage, la HAS retient trois stratégies à l'issue de son évaluation :

- 1-Recherche d'emblée des trois marqueurs (Ac anti-HBc, Ag HBs et Ac anti-HBs).
- 2-Contrôle avant vaccination de la NABM : Ac anti-HBc et Ac anti-HBs.
- 3-Recherche de l'Ag HBs et des Ac anti-HBs.

Réaliser les trois marqueurs d'emblée (Ac anti-HBc, Ag HBs et Ac anti-HBs), stratégie préconisée par le groupe de travail, présente l'avantage de déterminer le statut immunitaire de la personne à risque en un seul temps, mais son coût total est plus élevé que les deux autres. En effet, même si les inconvénients des deux autres stratégies ne doivent pas être ignorés, le contrôle avant vaccination de la NABM et la recherche de l'Ag HBs et des Ac anti-HBs permettraient des économies de ressources et doivent être envisagés comme des alternatives possibles. En cas d'Ag HBs positif, la HAS recommande le contrôle sur un deuxième prélèvement comme prévu dans la nomenclature des actes de biologie médicale.

En l'état, cette recommandation est principalement destinée à la Direction générale de la santé qui est à l'origine de la saisine, pour lui donner tous les éléments nécessaires afin de décider des examens biologiques à mettre en œuvre pour le dépistage de l'hépatite B. Ces décisions pourront intervenir notamment à l'occasion de la révision envisagée de l'article R322-2 du code de la sécurité sociale (définition du niveau de prise en charge des sérologies de l'hépatite B) et de la NABM (où ne figure pas actuellement d'acte de dépistage de l'hépatite B).

RÉFÉRENCES

- > [1] *Prévalence des hépatites B et C en France en 2004*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire. 2007 ; 114p.
- > [2] *Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives*. Numéro thématique. Bull. Epidémiol. Hebd. 2009 ;(20-21).
- > [3] Antona D, Couturier E, Larsen C. *Épidémiologie des hépatites virales en France*. Rev. Prat. 2011;61(1):25-7, 30-2.
- > [4] 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.
- > [5] 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.
- > [6] Ministère de la Santé et des Sports. *Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012*. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf
- > [7] Haute autorité de santé. *Stratégies de dépistage biologique des*

hépatites virales B et C. Saint-Denis : Haute autorité de santé, 2011.

> [8] Roudot-Thoraval F. *Hépatite B : qui et comment dépister ?* Hépatogastro 2009;16 (Spec n° 2):5-9.

> [9] International Union against Sexually Transmitted Infections. *2010 European guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections*. http://www.iusti.org/regions/europe/Euro_Guideline_Hep%20B_and_C_Europe_04.10.pdf

> [10] Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. *Table nationale de codage de biologie 2009*. [consulté en décembre 2009]. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?site=AMELI

> [11] 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>

> [12] Institut national de la santé et de la recherche médicale. *Une augmentation du nombre de partenaires sexuels des femmes, mais l'écart avec les hommes reste important. Enquête contexte de la sexualité en France 2007*. [consulté en mars 2010]. <http://gazette.kb.inserm.fr/csf/Premiers-resultats-CSF-noData.html>

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient particulièrement le Dr C. Larsen et Y. 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.

Ils remercient également les membres du groupe de travail pour leurs contributions à la genèse de ces recommandations ainsi que les membres du groupe technique des économistes de la santé de la HAS et les deux rapporteurs de la CEESP, Marie-Odile Carrere et Dominique Costagliola, pour leurs commentaires lors de la présentation des versions intermédiaires de cet article.

Comment citer cet article

Jeanblanc G. *Recommandation de la Haute autorité de santé (France) pour le dépistage biologique des hépatites virales B et C*. BEHWeb 2011 (1). www.invs.sante.fr/behweb/2011/01/r-5.htm