



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE**

# Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B

**Juillet 2016**

Document n'ayant pas encore fait l'objet d'une relecture orthographique et typographique

Cette recommandation est téléchargeable sur

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé

Service communication et diffusion

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

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

# Sommaire

Introduction.....	6
<b>1. Méthode.....</b>	<b>9</b>
1.1 Saisine initiale.....	9
1.1.1 Demandeur et intitulé .....	9
1.1.2 Objectif du demandeur .....	9
1.1.3 Impact attendu par le demandeur.....	9
1.2 Feuille de route.....	9
1.3 Objectifs.....	9
1.4 Champs exclus de l'évaluation.....	10
1.5 Enjeux.....	10
1.6 Méthode de travail.....	10
1.6.1 Recherche documentaire .....	10
1.6.2 Groupe de travail.....	11
1.7 Prévention des conflits d'intérêt .....	11
1.8 Experts extérieurs auditionnés .....	12
<b>2. Contexte .....</b>	<b>13</b>
2.1 Contexte scientifique : histoire naturelle de la maladie et épidémiologie .....	13
2.1.1 Nature du virus et mode de transmission .....	13
2.1.2 Histoire naturelle de la maladie .....	13
2.1.3 Epidémiologie .....	14
2.2 Contexte politique encadrant la politique de santé en matière de dépistage de l'hépatite B .....	21
2.2.1 Objectifs de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 .....	21
2.2.1 Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012.....	21
2.3 Contexte législatif et réglementaire encadrant les tests de dépistage de l'hépatite B .....	22
2.3.1 Spécifications techniques communes (STC) européennes en vigueur concernant les tests de diagnostic .....	22
2.3.2 Cadre législatif des tests rapides d'orientation diagnostique en France .....	23
2.4 Etat des lieux du dépistage de l'hépatite B en France.....	24
2.4.1 Recommandations françaises .....	24
2.4.2 Pratiques de dépistage.....	28
2.4.1 Stade de la maladie au moment du diagnostic.....	32
2.5 Etat des lieux de la vaccination contre l'hépatite B en France .....	32
2.6 Recommandations étrangères sur le dépistage de l'hépatite B : .....	34
<b>3. Stratégie de dépistage de l'hépatite B : la place des tests rapides d'orientation diagnostique .....</b>	<b>36</b>
3.1 Recommandations existantes .....	36
3.2 Performances diagnostiques des tests rapides d'orientation diagnostique disponibles en France.....	38
3.2.1 Etat des lieux du marché des TROD hépatite B .....	38
3.2.2 Principales sources de données.....	39
3.2.3 Méthode de sélection de la littérature.....	39
3.2.4 Performances affichées par les fabricants .....	40
3.2.5 Performances mesurées par l'étude « Optiscreen B » réalisée par l'équipe de Saint-Antoine .....	46
3.2.6 Performances mesurées par une étude du Centre national de référence des hépatites B, C et delta.....	48
3.2.7 Performances issues de la revue de la littérature .....	49
3.2.7.1. Description des études retenues.....	49
3.2.7.2. Performances globales .....	49
3.2.7.3. Méta-analyses.....	53
3.2.8 Synthèse.....	58

3.3	Efficacité clinique des tests rapides d'orientation diagnostiques du VHB .....	60
3.4	Etude cout-efficacité .....	66
<b>4.</b>	<b>Conclusions et avis du groupe de travail.....</b>	<b>67</b>
4.1	Evaluation des performances des tests .....	67
4.1.1	Conclusions sur les performances des TROD .....	67
4.1.2	Proposition d'un algorithme de dépistage .....	69
4.2	Populations ciblées.....	72
4.3	Etat des lieux des pratiques de dépistage par TROD en France .....	73
4.4	Estimation des coûts de mise à disposition .....	76
4.5	Articulation avec la réglementation actuelle.....	85
4.6	Impact du dépistage par TROD.....	86
<b>5.</b>	<b>Recommandations.....</b>	<b>91</b>
5.1	Place des TROD VHB dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B .....	92
5.2	Vers une approche de dépistage combiné par TROD.....	94
	Listes des tableaux et figures .....	97
	Abréviations .....	98
	Annexe 1. Références .....	100
	Annexe 2. Stratégie de recherche documentaire .....	109
	Annexe 3. Participants .....	115

## Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B

### Les messages-clés de la recommandation

- La HAS, en accord avec le groupe de travail, recommande l'utilisation des TROD VHB comme un **outil de dépistage complémentaire au dépistage biologique classique (qui reste la référence) dès lors qu'il peut se révéler plus adapté pour atteindre des populations à risque non ou insuffisamment dépistées et éloignées des structures d'accès commun telles que** : les personnes originaires de zone de forte et moyenne endémie, les usagers de drogue, les personnes déjà infectées par le VIH ou le VHC et ne faisant pas l'objet d'un suivi médical, les personnes détenues, les travailleur-se-s du sexe, les personnes les plus isolées, vulnérables et en situation de précarité fréquentant les centres tels que les PASS, les CAARUD, les CSAPA, les milieux associatifs, les lieux d'assistance médico-sociale, de re-socialisation, ou les populations marginalisées difficiles à atteindre en dehors d'actions spécifiques hors les murs ;
- **La HAS recommande également le développement d'une offre de dépistage combiné par TROD VIH/VHC et VHB au sein de ces populations ;**
- La HAS considère que **le dépistage par TROD doit s'inscrire dans un objectif plus global d'éducation pour la santé, de réduction des risques et des dommages** et constitue, pour des populations éloignées du système de soins, une opportunité de contact avec le système de santé permettant de diffuser les messages généraux de prévention vis-à-vis de ces infections et de rappeler l'opportunité, tant pour les personnes dépistées que pour leur entourage, de recevoir une vaccination contre l'hépatite B ;
- La HAS préconise que les conditions de réalisation de ces tests rapides soient de nature à optimiser les conditions de l'efficacité du dispositif de dépistage par TROD et, à ce titre, considère que **le ciblage des populations et l'articulation entre les structures de dépistage et les réseaux de soins de structures médico-psychosociales sont essentiels ;**
- Pour mettre en œuvre les actions de dépistage combiné par TROD VIH, VHC et VHB, la HAS préconise d'appliquer les mêmes exigences réglementaires et de qualité que celles existantes pour le VIH pour les acteurs du champ médico-social ou associatif, un couplage des formations (élargies aux IST et à la vaccination) et des habilitations pour les structures associatives ainsi qu'une **généralisation du dispositif à un plus grand nombre d'associations volontaires et l'élargissement à d'autres acteurs** tels les médecins généralistes ou pharmaciens dès lors qu'ils sont volontaires et impliqués dans des réseaux de soins ;
- **La HAS considère primordial d'assurer un système de financement pérenne et équitable** de ce type de dépistage quels que soient les acteurs. Elle souhaite la disponibilité prochaine d'autres tests rapides afin d'éviter toute situation de monopole sur le marché français et de permettre une régulation des prix des TROD par la concurrence. La HAS suggère également que des **appels d'offres nationaux pour les commandes des TROD** (à l'instar des tests oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A) soient mis en œuvre afin de réduire les coûts des tests pour les acteurs impliqués ;
- Enfin, la HAS recommande de **poursuivre le suivi et l'évaluation** de la mise en œuvre de l'offre de dépistage combiné par TROD VIH/VHC/VHB **sur l'accès aux soins et au système médico-social et juge nécessaire de mettre en œuvre des études permettant de documenter l'impact du dépistage par TROD sur le pronostic des infections et l'efficacité du dispositif de dépistage.**

## Introduction

Malgré la disponibilité d'un vaccin contre l'hépatite B, l'hépatite B demeure à ce jour un enjeu majeur de santé publique compte tenu :

- De la fréquence de l'hépatite B chronique en France, qui concerne environ 280 000 personnes porteuses chroniques de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs) [IC95%: 179 730-381 913] et est responsable d'environ 1 300 décès [IC 95 % : 463-2 192] par an ;
- De la méconnaissance par plus de la moitié (55%) de ces personnes de leur statut d'infection chronique ;
- De la proportion non négligeable (de l'ordre de 11% - 16% des hommes et 5% des femmes) des personnes présentant une forme grave d'atteinte hépatique (score METAVIR F3 ou F4 ou carcinome hépatocellulaire) au moment du diagnostic.

Ces éléments justifient le renforcement de la prévention et du dépistage dans les populations particulièrement exposées qui s'inscrit dans la continuité des axes stratégiques 1 et 2 du plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 (1).

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont des outils complémentaires au dépistage biologique classique qui utilisent des matrices biologiques telles que la salive ou le sang total capillaire prélevé au bout du doigt et qui permettent la détection de signaux biologiques en dehors d'un laboratoire, directement auprès du patient, sans nécessité de matériel spécifique, faciles d'utilisation et dont les résultats sont disponibles en moins de 30 minutes.

La mise à disposition de ces tests rapides d'orientation diagnostique serait donc susceptible de renforcer le dépistage ciblé et de permettre une augmentation de l'offre et de l'accès au dépistage notamment pour les populations les plus exposées, éloignées des structures habituelles de prévention et de soins.

Ainsi, en 2009, la Haute Autorité de Santé (HAS) avait préconisé l'utilisation des TROD du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (2) dans certaines situations d'urgence médicale ainsi que la mise en place de projets reposant sur le recours aux TROD VIH dans des structures traditionnelles d'offre de dépistage (CDAG, CIDDIST, etc.) ou dans des structures associatives dans le cadre d'un dépistage communautaire afin d'évaluer la faisabilité et les bénéfices de ces nouveaux modèles de dépistage.

En 2014, la HAS a recommandé l'utilisation des TROD du virus de l'hépatite C (VHC) (3) - en tant qu'offre de dépistage complémentaire au dépistage biologique de l'hépatite C en population générale - à destination de publics spécifiques, à savoir les populations à risque éloignées des structures d'accès communs ou les populations non ou insuffisamment dépistées et chez qui les (avantages des) TROD arriveraient plus facilement à convaincre de l'intérêt d'un dépistage immédiat sous réserve de la garantie d'un système d'assurance-qualité, de confidentialité et de respect des règles relatives au secret médical.

L'arrivée sur le marché français de ces tests rapides d'orientation diagnostique pour le dépistage du VIH et de l'hépatite C en France ainsi que d'un premier test rapide de détection de l'Ag HBs disposant du marquage CE en 2012 permet d'élargir la réflexion à l'utilisation de tels outils dans le dépistage de l'hépatite B et de s'interroger sur la pertinence d'un dépistage combiné de ces infections.

La demande de la Direction générale de la santé (DGS) à l'origine de ce rapport, s'inscrit dans cette volonté d'augmenter la proportion de personnes infectées connaissant leur statut sérologique, de réduire le retard à la prise en charge, d'augmenter le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement efficace et de réduire le réservoir des personnes susceptibles de transmettre le virus.

La saisine initiale adressée à la HAS en 2013, et inscrite dans le cadre de son programme de travail pour l'année 2014, était la suivante : « Indications et stratégie d'utilisation des tests de diagnostic rapides pour le dépistage de l'hépatite B ». Elle s'inscrivait dans le cadre du Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 en référence à l'action de l'axe 5, objectif 3, action 1

« Evaluation de la qualité des tests de dépistage des hépatites à partir de prélèvements non veineux » (1).

La demande de la DGS est soutenue par les associations de patients, AIDES et SOS hépatites. Ces associations ont réitéré leurs attentes vis-à-vis d'une mise à disposition rapide des TROD hépatites lors de la dernière réunion du Comité plénier de suivi du plan hépatites 2009-2012 le 13 décembre 2012 ainsi que lors de la Journée nationale de lutte contre les hépatites virales le 19 mai 2014.

L'analyse de cette demande réalisée dans le cadre de l'élaboration de la feuille de route a permis d'apprécier la pertinence de l'évaluation au moment de sa réalisation et sa faisabilité (4, 5).

Elle a montré l'importance de la problématique soulevée compte tenu de la proportion importante de personnes ignorant leur statut sérologique vis-à-vis de l'infection, de l'existence de publics éloignés des structures de dépistage et particulièrement exposés à l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) notamment les personnes migrantes ou les usagers de drogues et des similitudes existantes avec le dépistage du VIH, et du VHC. Mais elle a également mis en évidence les limites de cette évaluation :

- Le marché des TROD VHB est restreint en France à l'heure actuelle puisqu'un seul test VIKIA® HBsAg de Biomérieux disposant d'un marquage CE pour une utilisation sur sang total est disponible en France depuis juin 2012. Aucun des tests rapides pour les deux autres marqueurs (Ac anti-HBc et Ac anti-HBs) ne dispose actuellement d'un marquage CE en raison de performances insuffisantes ;
- La littérature sur les performances de ces tests est peu abondante puisque outre les études réalisées dans le cadre du marquage CE par les fabricants, seule l'étude indépendante Optiscreeen (ANRS), a évalué le test Vikia HBs Ag sur sang total ;
- L'indisponibilité de tests rapides pour l'ensemble des trois marqueurs d'un contact avec le VHB (Ac anti-HBc, Ag HBs et Ac anti-HBs) ne permet pas d'identifier les individus exposés au risque et non immunisés en vue de leur proposer une vaccination contre l'hépatite B.

Les objectifs de l'évaluation ont été précisés :

- Evaluer les performances diagnostiques des TROD Ag HBs - et le cas échéant, des TROD Ac anti-HBc et Ac anti-HBs (en cas d'obtention du marquage CE) - afin de définir leur place dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B ;
- Définir l'algorithme de dépistage de l'hépatite B reposant sur les TROD Ag HBs ;
- Décrire les caractéristiques et déterminer la taille de la population à cibler en priorité par les TROD VHB et la population éligible à un dépistage conjoint (VIH/ VHB /VHC) ;
- Décrire l'état des lieux des pratiques de dépistage par TROD en France ;
- Estimer les coûts de la mise à disposition de ces tests dans les populations cibles et estimer le rendement de l'offre de dépistage complémentaire par TROD ;
- Estimer l'impact du dépistage par TROD sur l'accès aux résultats confirmés du ou des dépistage(s) biologique(s) et au diagnostic (perdus de vue), sur le retard au diagnostic, sur l'orientation vers une prise en charge adaptée des sujets infectés (accès au traitement et persistance de l'observance au traitement), ou sur l'opportunité de vaccination chez les sujets à risque non immunisés.

Le présent rapport d'évaluation a été élaboré à partir :

- d'une revue systématique de la littérature relative aux performances des tests disposant d'un marquage CE et disponibles en France, aux recommandations internationales sur les tests rapides VHB et aux éventuelles pratiques, retours d'expérience sur l'utilisation des TROD VHC ou VIH ;

- de l'avis et l'expérience de professionnels de santé, de professionnels du secteur sanitaire et social, de psychologues et spécialistes de la question de l'annonce et de l'accompagnement d'une maladie chronique et de représentants des associations de patients.

Cette évaluation a été réalisée en lien et en parallèle avec les travaux collectifs conduits par la DGS dans le cadre du Groupe de travail sur les TROD Hépatites B et C réunissant la HAS, l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'Institut de veille sanitaire (InVS) et le Centre national de référence (CNR) des hépatites B, C et delta, Hôpital Henri-Mondor, Créteil, AP-HP.

## 1. Méthode

### 1.1 Saisine initiale

#### 1.1.1 Demandeur et intitulé

Le sujet a été inscrit au programme de travail 2014 suite à une saisine de la DGS (bureau du risque infectieux RI 2) en septembre 2013.

L'intitulé de la demande est le suivant : « Indications et stratégie d'utilisation des tests de diagnostic rapides pour le dépistage de l'hépatite virale B ».

#### 1.1.2 Objectif du demandeur

L'objectif de la DGS est de définir la place des tests rapides dans la stratégie actuelle de dépistage de l'hépatite B en termes d'indications et de stratégie d'utilisation.

#### 1.1.3 Impact attendu par le demandeur

L'impact attendu selon la DGS est :

- l'augmentation de la proportion de personnes infectées connaissant leur statut sérologique (objectif du plan de lutte contre les hépatites de 80 %) ;
- la réduction du retard de prise en charge et du nombre de formes tardives de la maladie au moment du diagnostic ;
- l'augmentation du nombre de patients pouvant bénéficier d'un traitement efficace et la réduction du réservoir de personnes susceptibles de transmettre le virus.

### 1.2 Feuille de route

Une feuille de route a été réalisée par les chefs de projet du Service évaluation économique et santé publique (SEESP) afin d'évaluer la pertinence et la faisabilité de l'évaluation, la disponibilité de la littérature, de définir le périmètre de l'évaluation, la méthodologie et le calendrier envisagé afin de proposer des axes de réponse aux objectifs poursuivis.

Cette feuille de route a été validée en juillet 2015 par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) et le Collège de la HAS en septembre 2015 et mise en ligne sur le site de la HAS le 1<sup>er</sup> octobre 2015 (5).

### 1.3 Objectifs

En lien avec les questions d'évaluation définies dans la feuille de route (5), les principaux objectifs de la recommandation en santé publique sur la « Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B » sont les suivants :

- Evaluer les performances diagnostiques des TROD Ag HBs - et le cas échéant, des TROD Ac anti-HBc et Ac anti-HBs (en cas d'obtention du marquage CE) - afin de définir leur place dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B ;
- Définir l'algorithme de dépistage de l'hépatite B
- Décrire les caractéristiques et déterminer la taille de la population à cibler en priorité par les TROD VHB et la population éligible à un dépistage conjoint ;
- Décrire l'état des lieux des pratiques de dépistage par TROD en France ;
- Estimer les coûts de la mise à disposition de ces tests dans les populations à cibler et estimer le rendement de l'offre de dépistage complémentaire par TROD ;
- Estimer l'impact du dépistage par TROD sur l'accès aux résultats confirmés du ou des dépistage(s) biologique(s) et au diagnostic (perdus de vue), sur le retard au diagnostic, sur

l'orientation vers une prise en charge adaptée des sujets infectés (accès au traitement et persistance), ou sur l'opportunité de vaccination chez les sujets à risque non immunisés.

## 1.4 Champs exclus de l'évaluation

Sont exclus du périmètre de ces travaux :

- L'évaluation de l'efficacité des différentes stratégies de dépistage biologique, déjà traitée par la HAS en 2011 « Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Recommandation en santé publique » ;
- L'actualisation des populations cibles du dépistage du VHB et l'évaluation de l'efficacité du dépistage dans ces populations, et en particulier de l'efficacité d'une stratégie de dépistage globale du VHB, VHC et VIH élargie à tous les hommes âgés de 18 à 60 ans, tel que préconisé dans le rapport Dhumeaux (6) dans la mesure où le dépistage en population générale ne relève pas des TROD mais du dépistage biologique.

## 1.5 Enjeux

Les principaux enjeux associés à ces tests rapides concernent :

- La démultiplication de l'offre de dépistage visant à proposer un dépistage à des personnes éloignées des structures traditionnelles de dépistage en permettant à des non professionnels de santé de pratiquer ce dépistage ;
- La délivrance de messages de prévention vis-à-vis de l'hépatite B et le rappel de l'opportunité de se faire vacciner pour cette maladie auprès des personnes à risque.
- l'accès pour les personnes à risque d'infection par le VHB à un dépistage de proximité évitant de les perdre de vue grâce au résultat rapidement obtenu. Ces tests pourraient faciliter la prise en charge médicale des personnes infectées.

## 1.6 Méthode de travail

La méthode de travail repose d'une part sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature scientifique et de la littérature « grise » et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe pluridisciplinaire de professionnels concernés par le sujet.

### 1.6.1 Recherche documentaire

#### ► Bases de données bibliographiques

Les bases de données suivantes ont été consultées :

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- Banque de Données de Santé Publique (École nationale de santé publique, France) ;
- The Cochrane Library (Royaume-Uni).

#### ► Autres sources

Par ailleurs, ont également été consultés :

- les sites d'organismes français et étrangers produisant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique (cf. liste en annexe 2) ;
- les sites internet des organismes, institutions et sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (cf. liste en annexe 2) ;
- la bibliographie des articles et documents consultés.

## ► Stratégie de recherche et de sélection

La stratégie documentaire couvre la période janvier 2010 - mai 2016. Ont été recherchés les recommandations et les rapports d'évaluation technologique concernant le dépistage de l'hépatite B et en particulier les TROD, l'ensemble des études portant sur les TROD commercialisés en France, quels que soient leur design et leur méthodologie, les études portant d'une façon plus générale sur les tests de dépistage rapide de l'hépatite B, ainsi que les études de pratiques du dépistage. Seules les publications en langue française, anglaise, italienne et espagnole ont été recherchées.

L'annexe 2 présente les différentes étapes de la recherche documentaire dans les bases de données bibliographiques Medline et Pascal et indique la liste des sites internet consultés pour cette évaluation.

Les critères de sélection de la littérature ont été les suivants :

- - seules les études de performances diagnostiques concernant les TROD de l'infection par le VHB ayant obtenu le marquage CE ont été retenues ;
- - seules les recommandations mentionnant les TROD de l'infection par le VHB ou les nouveaux modes de prélèvement pour le dépistage de l'hépatite B et jugées pertinentes par rapport à la question ont été retenues ;
- - seules les évaluations technologiques concernant les TROD de l'infection par le VHB ayant obtenu le marquage CE ont été retenues ;
- - seules les études de pratiques portant sur les TROD de l'infection par le VHB, le VHC ou le VIH ou sur les nouveaux modes de prélèvement (i.e. papiers buvards) pour le dépistage des infections sexuellement transmissibles (IST) et jugées pertinentes par rapport à la question ont été retenues.

### 1.6.2 Groupe de travail

Un groupe de travail pluridisciplinaire a été constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, de spécialités différentes, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique diverse, de représentants d'institutions publiques concernées et de représentants d'associations de patients et d'usagers actifs dans la prévention des addictions et des hépatites.

Quatorze sociétés savantes ou collèges professionnels ont été sollicités afin de proposer des noms de professionnels de santé (huit ont proposé des noms), concernés par la problématique du dépistage de l'hépatite B et susceptibles de participer au groupe.

Un appel à candidature a été diffusé sur le site internet de la HAS en septembre 2015. Des appels à candidatures individuels ont également été réalisés.

La composition du groupe de travail est présentée en annexe 3.

### 1.7 Prévention des conflits d'intérêt

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les personnes sollicitées pour la constitution du groupe de travail (appel à candidatures individuels et sollicitation des sociétés savantes) ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Les liens d'intérêts déclarés par les experts pressentis pour participer au groupe de travail ont fait l'objet d'une analyse par les membres du bureau de la CEESP conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validé par le Collège de la HAS en juillet 2013 (7).

Le bureau de la CEESP a également souhaité procéder à la réalisation d'auditions de personnalités présentant, en raison de leur implication dans le domaine, un intérêt indispensable.

## 1.8 Experts extérieurs auditionnés

Le Pr S. Chevaliez, virologue au sein du CNR des Hépatites B, C et delta, a présenté au groupe de travail les études menées par le CNR sur les performances des TROD VHB.

Le Dr J. Bottero, infectiologue à l'hôpital Saint-Antoine, a présenté les résultats du programme d'étude Optiscreen menées sur les TROD VHB incluant les résultats définitifs de l'étude Optiscreen III, dont l'objectif est d'évaluer l'impact de l'utilisation des TROD VIH, VHB et VHC sur la prise en charge (accès au résultat de dépistage et accès aux soins) d'une population migrante en situation de précarité sociale.

Mme E. Plenel, directrice de l'association Le Kiosque Infos Sida & Toxicomanie, a présenté les résultats préliminaires de l'étude CUBE, réalisée sous l'égide de l'ANRS, dont l'objectif est notamment d'évaluer l'acceptabilité d'une offre globale de dépistage rapide VIH/VHC/VHB en milieu associatif.

## 2. Contexte

### 2.1 Contexte scientifique : histoire naturelle de la maladie et épidémiologie

#### 2.1.1 Nature du virus et mode de transmission

Le VHB est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) enveloppé appartenant au groupe des hepadnavirus (8).

Le VHB comporte une enveloppe externe lipoprotéique portant les déterminants de l'antigène de surface ou Ag HBs qui entoure une nucléocapside où se trouve l'ADN du VHB. L'Ag HBs induit la synthèse d'anticorps anti-HBs qui protègent en règle générale l'individu contre une nouvelle infection par le VHB (réalisant ainsi une immunisation active). Deux antigènes sont trouvés dans la nucléocapside : l'Ag HBc et l'Ag HBe. L'Ag HBc est très immunogène et induit la synthèse précoce et importante d'anticorps anti-HBc de type IgM puis IgG. L'Ag HBc étant essentiellement situé dans la capsid virale, il n'est pas détecté dans le sérum par les techniques radio-immunologiques standards.

Le génome viral est variable expliquant la diversité génétique du virus, l'existence de génotypes viraux de A à G et la sélection possible de différents mutants. S'il n'y a pas de démonstration définitive d'une pathogénie plus marquée de tel ou tel génotype, la distribution géographique des génotypes varie (génotypes B et C principalement en Asie ; génotypes A et D en Europe) ; les génotypes D sont plus souvent associés à la sélection de mutants pré-C et les génotypes A sont plus sensibles à l'action de l'interféron.

Le tropisme du VHB est principalement hépatocytaire.

La transmission du VHB est principalement parentérale, sexuelle et maternofoetale (8). Elle est liée aux transfusions sanguines, aux injections intraveineuses (essentiellement chez les usagers de drogue), aux relations sexuelles avec une personne infectée par le virus, ou encore au passage transplacentaire ou lors de la délivrance pour la transmission mère-enfant. D'une manière générale, le VHB est transmis par les sécrétions et par le sérum. La durée d'incubation varie de 1 à 3 mois.

En France, grâce aux progrès réalisés en matière de sécurité transfusionnelle, notamment par le dépistage systématique des dons de sang par la recherche du génome viral (ADN du VHB depuis 2011), le risque de transmission du VHB par transfusion est extrêmement faible : environ un don infecté par le VHB par an (9).

Les circonstances potentielles de contamination les plus souvent retrouvées dans les six mois qui précèdent le diagnostic d'hépatite B aiguë sont : les relations sexuelles à risque (35,7%), en lien avec un multi-partenariat, des rapports sexuels non protégés entre hommes ou avec un porteur chronique de l'Ag HBs, des voyages en pays de moyenne ou forte endémie (21,9 %), à une exposition familiale (7,7 %), la vie en institution (4,4 %) ou l'usage de drogues (2,3 %) (10).

Le rôle des actes de tatouage ou de piercing dans la transmission du VHB et du VHC, surtout s'ils sont réalisés dans des conditions d'asepsie non optimales, est probable, bien que non retrouvé dans toutes les études (11, 12).

#### 2.1.2 Histoire naturelle de la maladie

L'hépatite virale B est le plus souvent asymptomatique au stade aigu comme au stade chronique jusqu'à un stade avancé de la maladie hépatique (13, 14).

Après une hépatite aiguë, le plus souvent asymptomatique (70% des cas) ou ictérique (environ 30% des cas), 90 à 95% des patients adultes non immunodéprimés guérissent spontanément. Mais dans environ 1% des cas, l'hépatite B aiguë symptomatique se complique par une hépatite aiguë fulminante nécessitant une transplantation hépatique en urgence.

À la suite d'une hépatite aiguë, le problème principal de l'infection virale B, est celui du portage chronique de l'antigène HBs (signant l'incapacité du système immunitaire à se débarrasser du virus). Le portage chronique survient dans environ 5 à 10 % des cas chez l'adulte immunocompétent. Parmi les facteurs influant sur le passage à la chronicité (sexe masculin, déficit immunitaire, infection paucisymptomatique ou asymptomatique), l'âge au moment de l'infection joue un rôle majeur.

Ainsi, le portage chronique survient de façon beaucoup plus fréquente :

- chez les enfants infectés tôt dans la vie : de 30 à 40 % chez l'enfant de moins de 4 ans et jusqu'à 90 % chez les nouveau-nés nés de mère porteuse de l'antigène HBs, en l'absence de sérovaccination dans les 24 heures suivant la naissance ;
- ou chez les immunodéprimés : entre 30 % à 100 % des patients hémodialysés, transplantés et autres patients sous immunosuppresseurs, patients infectés par le VIH... (13).

Les hommes deviennent plus souvent porteurs chroniques de l'Ag HBs que les femmes, dans un rapport de 4/1 environ.

L'infection chronique par le VHB est définie par la persistance de l'Ag HBs, 6 mois après l'hépatite aiguë. Le portage chronique du VHB n'est pas constamment synonyme d'hépatite chronique (15).

Environ 30% des porteurs chroniques sont des porteurs inactifs du VHB (antérieurement appelés porteurs « sains »), c'est-à-dire n'ayant pas d'hépatopathie histologique (activité normale des transaminases, absence de multiplication virale - présence d'anticorps anti-HBe, absence de détection de l'ADN viral dans le sérum ou une charge virale faible < 20 000 UI/mL,- et foie histologiquement normal) (16).

Soixante-dix pour cent des porteurs chroniques de l'Ag HBs développeront une hépatite chronique dont 20 % évolueront vers la cirrhose (17, 18). Celle-ci expose, particulièrement chez le sujet de sexe masculin, à un risque annuel de développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) de l'ordre de 3 à 5 % (8).

L'évolution de l'infection chronique est aggravée en cas de co-infection par le VIH ou le VHC, de surinfection virale par le virus de l'hépatite delta (VHD) ou de présence de virus mutant pré-C, de consommation excessive d'alcool et probablement d'excès pondéral.

### 2.1.3 Epidémiologie

Les données épidémiologiques sont issues principalement de l'enquête de prévalence des hépatites B et C réalisée en 2004 par l'InVS en partenariat avec la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM-TS) et le Centre technique d'appui et de formation des Centres d'examen de santé (Cetaf) (19) et de cinq numéros thématiques du bulletin épidémiologique hebdomadaire consacrés l'un aux connaissances, perceptions et attitudes vis-à-vis des hépatites virales B et C en France, le second à la surveillance et à la prévention des hépatites B et C, le 3<sup>ème</sup> à la prise en charge et la morbi-mortalité des hépatites chronique en milieu hospitalier, le 4<sup>ème</sup> à l'encouragement du dépistage publiés et le dernier aux données épidémiologiques récentes disponibles respectivement en juillet 2012, en mai 2009, en mai 2014, en juin 2015 et en mai 2016 par l'InVS (20-24).

#### ► Prévalence en population générale

En 2004, la prévalence nationale des marqueurs du virus de l'hépatite B (antigène Ag HBs et anticorps anti-HBc) a été estimée en France métropolitaine à partir d'un échantillon aléatoire de 14 416 assurés sociaux du régime général âgés de 18 à 80 ans (25).

La présence des Ac anti-HBc signe l'existence d'un contact antérieur avec le VHB, sans préjuger du caractère ancien ou récent de ce contact, tandis que le marqueur de l'infection chronique est l'Ag HBs. La présence de l'Ag HBs signe une infection chronique susceptible d'être transmise mais aussi d'évoluer vers la cirrhose et l'hépatocarcinome.

La prévalence des anticorps anti-HBc était estimée à 7,3 % [IC95 % : 6,5-8,2], chez les personnes âgées de 18 à 80 ans, **soit 3,1 millions de personnes [IC95 % : 2,7-3,5] ayant eu un contact antérieur avec le VHB** que l'évolution se soit faite vers la guérison ou le passage à la chronicité (25).

Parmi ces 3 millions de personnes, une partie d'entre elles (de l'ordre de 280 000) a évolué vers une infection chronique (portage de l'Ag HBs).

Dans l'enquête nationale de 2004, la prévalence des anticorps anti-HBc était plus élevée chez les personnes avec des antécédents d'usage de drogues par voie intraveineuse (50,1%), chez les personnes originaires d'un pays de forte endémie (43,6%), particulièrement d'Afrique Sub-saharienne (49,6%), chez les personnes ayant déjà séjourné en prison (23,4%) ou en établissement psychiatrique pendant plus de 3 mois (17,3%), chez les homo et bi-sexuels (29,4% et 21,5% respectivement) ou encore en cas de précarité sociale : chez les personnes bénéficiant de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUc) 17,5 % vs 6,7 % chez les non bénéficiaires. Elle était également plus élevée chez les personnes transfusées avant 1992 (10,9%), chez les personnes avec des antécédents d'usage de drogues par voie nasale (10,5%) ou des antécédents de piqûres avec du matériel souillé par du sang ou des projections de sang ou liquides biologiques sur une peau lésée (10,7%) et chez les personnes ayant eu plus de 10 partenaires sexuels dans leur vie (25).

Les facteurs les plus fortement et indépendamment associés à la séropositivité des anticorps anti-HBc étaient le fait d'être né dans un pays où la prévalence de l'Ag HBs est supérieure ou égale à 8 % [OR ajusté =21,3 [IC95 % : 12,9-35,1]), l'usage de drogues injectables au moins une fois dans la vie (OR ajusté=19,9 [IC95 % : 7,5-53,1]), le fait d'être un homme ayant des relations sexuelles avec un homme (HSH) (OR ajusté =14,3 [IC95 % : 5,1-40,2]), un âge supérieur à 40 ans (OR non renseigné), un séjour de plus de 3 mois dans une institution psychiatrique sanitaire ou sociale (OR ajusté=2,3 [IC95 % : 1,3-4,1]), la précarité sociale (OR ajusté=1,7 [IC95 % : 1,3-2,3]) et le fait de résider en Île-de-France (OR ajusté=2,3 [IC95 % : 1,5-6,5]) ou dans le quart Nord-Est ou Sud-Est de la France (OR ajusté=2,1 [IC95 % : 1,3-2,2]) (25).

La présence de l'Ag HBs signe une infection chronique susceptible à la fois d'être transmise mais aussi d'évoluer vers la cirrhose et l'hépatocarcinome.

La prévalence du portage de l'Ag HBs était estimée en 2004 à 0,65 % [IC95 % : 0,45-0,93], ce qui correspond à **280 821 personnes [IC95%: 179 730-381 913] porteuses chroniques de l'Ag HBs** situant la France parmi les pays de faible endémie (<2%) selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Parmi les personnes porteuses chroniques, **44,8 % [IC95 % : 22,8-69,1] connaissaient cette séropositivité** (19).

Chez les hommes, la prévalence était de 1,1 % [IC95 % : 0,7-1, 7]. Elle était systématiquement et nettement plus élevée chez les hommes que chez les femmes, chez lesquelles elle était de 0,2 % [IC95 % : 0,1-0,5] soit un sex-ratio hommes/femmes égal à 5,2, et ce pour toutes les classes d'âge ( $p < 0,001$ ).

La prévalence variait selon l'âge : elle était la plus élevée chez les adultes jeunes âgés de 30 à 34 ans (1,5 %) et la plus faible chez les personnes âgées de 75 à 80 ans (0,1 %).

Chez les hommes, deux pics de prévalence ont été retrouvés pour les classes d'âge des 30-39 ans et des 50-59 ans. Pour les femmes, le profil est beaucoup plus aplati et les maxima de prévalence étaient décalés de 10 ans vers les âges les plus jeunes : 18-29 ans et 40-49 ans (19).

Cette prévalence était trois fois plus élevée en cas de précarité sociale : 1,8 % [IC95%: 1,3-2,5] chez les personnes bénéficiant de la CMUc versus 0,6 % [IC95 % : 0,4- 0,9] chez les non bénéficiaires ( $p < 0,001$ ).

Les prévalences les plus élevées étaient observées chez les personnes qui ont suivi plus d'une cure de sevrage vis-à-vis de l'alcool (19,1 % [IC95 % : 2,0-73,3]) et chez les hommes consommateurs excessifs d'alcool (2,3 % [0,4-11,7]) ; mais aussi chez les personnes ayant séjourné plus de 3 mois (1,80 % [0,95-3,40]) ou ayant reçu des soins (2,2% [1,0-4,6]) en zones de forte endémie de l'infection à VHB. A l'inverse, des prévalences basses ont été observées chez les personnes ayant un antécédent de séjour en institutions (0,06 %) ou un épisode d'incarcération (0,03 %) par rapport aux personnes sans antécédents de ce type (19).

La prévalence variait selon les inter-régions de résidence - de 0,2% [IC95 % : 0,1-0,7] dans la région nord-ouest de la France à 1,1% [IC95 % : 0,8-1,7] dans le quart nord-est du territoire – et selon le continent de naissance avec des estimations les plus élevées de la prévalence du portage de l'Ag HBs observées pour les personnes nées en Afrique subsaharienne (5,3 % [IC95 % : 2,9-9,4]), dans le sous-continent Indien (2,7 % [IC95 % : 0,3-18,4]) et au Moyen-Orient (2,5 % [IC95 % : 0,8-7,5]) comparées à celle des personnes nées en France métropolitaine (0,55%) (19).

A partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) en médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) et en hospitalisation à domicile (HAD), l'InVS a plus récemment estimé, la prévalence hospitalière de l'hépatite B chronique. Entre 2004 et 2011, la prévalence annuelle a significativement augmenté, passant de 0,09% en 2004 à 0,11% en 2011 ( $p < 0,001$ ). Sur la période, une complication (cirrhose ou CHC) était présente parmi 21,8% des patients hospitalisés avec une hépatite B chronique. Une cirrhose était rapportée chez 16,6% des patients hospitalisés avec une hépatite B chronique (23).

### ► Prévalence dans des populations spécifiques

- Chez les donneurs de sang

Selon les données de l'InVS, entre 2010 et 2012, sur un total de 9,2 millions de dons prélevés, 778 ont été confirmés positifs pour l'Ag HBs (0,85 pour 10 000).

Sur un total de 1,15 millions de nouveaux donneurs, 753 ont été confirmés positifs pour l'Ag HBs. Sur cette période de 3 ans, le taux de prévalence du VHB chez les nouveaux donneurs était de 6,6 pour 10 000 nouveaux donneurs, 2 fois plus élevé que celui du VHC (2,1 pour 10 000), et 18 fois plus élevé que celui du VIH (0,4 pour 10 000) (26).

- Chez les personnes originaires de zone d'endémie

Chez les personnes nées en Afrique sub-saharienne ou en Asie (zones de forte endémie >8% pour l'infection à VHB selon la classification de l'OMS), la prévalence du portage chronique de l'Ag HBs était élevée, estimée à 4,0% [IC 95% : 2,3-7,0] par l'enquête nationale de prévalence de 2004. Parmi elles, la connaissance du statut de portage de l'Ag HBs était inférieure à 20% (27).

Les taux de prévalence observés dans des structures d'accueil des personnes migrantes en situation de précarité sont plus élevés, variant de 71 à 150 pour 1 000 chez les personnes originaires d'Afrique sub-saharienne accueillis dans ces structures entre 2007 et 2013 (28).

Parmi les personnes dépistées dans 7 programmes de Médecins du Monde (Centres d'accueil, de soins et d'orientation (Caso) de Lyon, Nice, Paris et Saint-Denis et programmes auprès des personnes proposant des services sexuels tarifés à Paris, auprès des personnes sans domicile fixe de Metz, auprès des personnes vivant en bidonvilles et autres habitats précaires en Seine-Saint-Denis et Val d'Oise) en 2014 ( $n = 1\,926$ ), la prévalence de l'hépatite B (Ag HBs+) est de 8,7 %, soit 13 fois la prévalence moyenne en population générale (29).

En 2014, parmi les personnes fréquentant les Caso et interrogées sur leurs statuts sérologiques, un peu moins de 24 % connaissaient leur statut vis-à-vis des hépatites B et C et environ 29 % concernant le VIH. La méconnaissance des statuts sérologiques était significativement plus fréquente parmi les ressortissants étrangers par rapport aux Français. Ainsi, seuls 22 % connaissaient leur statut vis-à-vis des hépatites B et C (*versus* 42 % des Français), proportion qui atteint 28 % pour le VIH (*versus* 44 %) (24). Ces résultats ont déjà été mis en évidence par des études qui soulignent une moindre connaissance sur le VIH ou les hépatites des populations migrantes ainsi qu'une plus faible perception des risques liés au VIH (30-33). Il est reconnu que les conditions de vie précaires constituent un obstacle important au dépistage dans ces populations qui ont bien souvent d'autres priorités à gérer (logement, emploi,...) que leur santé (34).

La part des personnes originaires d'Afrique subsaharienne parmi les personnes porteuses d'une hépatite B chronique en France est particulièrement élevée. Les données du système national de surveillance mis en place par l'InVS indiquent que, parmi les 3 672 patients nouvellement pris en

charge pour cette pathologie dans un service expert en hépatologie entre 2008 et 2011, plus de quatre sur dix (41%) étaient nés dans un pays d'Afrique subsaharienne (35).

Les données de la surveillance nationale des donneurs de sang révèlent par ailleurs que sur la période 2008-2010, parmi les donneurs de sang porteurs de l'Ag HBs, plus des deux tiers (68%) étaient originaires d'une zone de forte endémie, principalement d'Afrique subsaharienne (9).

L'enquête ANRS-Parcours réalisée en 2012 -2013, auprès d'un échantillon aléatoire de 778 consultants dans 20 structures de soins en Ile de France, a permis de décrire les caractéristiques de personnes originaires d'Afrique subsaharienne, âgés de 18 à 59 ans, avec un diagnostic d'hépatite B chronique (défini par la présence de l'Ag HBs depuis au moins six mois) datant d'au moins trois mois et non co-infectés par le VIH (36).

Ainsi, les personnes originaires d'Afrique subsaharienne suivies pour une hépatite B chronique constituaient une population relativement jeune (âge médian : 39 ans), originaire d'Afrique de l'Ouest dans 7 cas sur 10 (Mali, Côte d'Ivoire et Sénégal) et 2 cas sur 10 d'Afrique centrale.

Les situations de précarité sociale et/ou administrative étaient fréquentes (12,1% de personnes sans logement stable, 32,1% sans emploi), tout particulièrement parmi les femmes et les personnes suivies dans d'autres structures que les services experts de lutte contre les hépatites virales. Quels que soient le sexe et le type de structure de prise en charge, le non-emploi concernerait plus d'une personne sur quatre et l'absence de titre de séjour régulier plus d'une personne sur cinq.

La grande majorité (93,3%) bénéficiait d'une couverture du risque maladie, 17,5% bénéficiant de la couverture médicale universelle (CMU) et 20,4% de l'aide médicale d'État (AME).

Le maintien du secret sur le statut VHB vis-à-vis de l'entourage est fréquent, en particulier chez les hommes (23,9%). Parmi les conjoints co-habitant avec les participants, 82,3% avaient été dépistés pour l'hépatite B et 69,7% étaient vaccinés, selon les déclarations des personnes interrogées. Parmi les enfants co-habitants, ces proportions atteignaient 70,9% et 83,2%, respectivement (36).

Le diagnostic d'hépatite B chronique n'a été établi qu'après l'arrivée en France dans l'immense majorité des cas, après un délai de 3 ans en médiane et dans des circonstances variées.

Si le dépistage systématique occupe une place prépondérante parmi les femmes (62,2%) du fait en particulier du dépistage prénatal (29,6%), il n'est à l'origine que de moins d'un tiers des diagnostics (32,0%) chez les hommes, parmi lesquels le diagnostic survient à l'occasion d'un problème de santé (27,9%) et dans un délai plus long après l'arrivée en France que chez les femmes, et plus souvent lors d'une phase active de la maladie, suggérant un retard au diagnostic d'hépatite B chronique particulièrement marqué chez les hommes (36).

La proportion de personnes co-infectées par le virus de l'hépatite C était de 2,0%, plus élevée parmi les femmes que parmi les hommes (3,9% vs 1,3%,  $p=0,06$ ) (36).

- Chez les usagers de drogues

Selon l'enquête nationale de prévalence de 2004, la prévalence de l'Ag HBs était de 1,9% [IC 95% : 0,2 – 15,6] parmi les personnes ayant déclaré avoir utilisé au moins une fois de la drogue par voie intraveineuse et de 1,1% [IC 95% : 0,2 – 5,6] parmi celles ayant déclaré au moins une fois un usage de drogue par voie nasale (19).

Entre 2011 et 2013, l'enquête Coquelicot a été réalisée auprès de 1 418 usagers de drogues (UD) pris en charge dans 122 structures spécialisées de prise en charge et de réduction des risques (Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues ou CAARUD, centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie ou CSAPA, et dispositifs d'hébergement) dans cinq agglomérations françaises et deux départements.

Seuls les résultats chez les 647 hommes UD enquêtés à Paris sont disponibles.

Dans cette population, la séroprévalence de l'Ag HBs était de **2,1 %** [IC 95% : 1,0 – 4,2].

Après exclusion des 82 hommes UD parisiens qui ne savaient pas s'ils avaient été vaccinés contre l'hépatite B, la couverture vaccinale déclarée s'élevait à 61,9% (37).

La prévalence de l'Ag HBs était significativement plus élevée parmi les UD ayant rapporté avoir consommé de la cocaïne dans le dernier mois (5,4%) que parmi ceux n'en ayant pas consommé

(0,9% ;  $p=0,002$ ). Pour les autres facteurs, tels qu'avoir eu au moins une IST au cours des 12 derniers mois ou avoir eu plus de 10 partenaires sexuels dans l'année ou être né dans un pays de moyenne ou forte endémie, la séroprévalence de l'Ag HBs était plus élevée mais les différences n'étaient pas significatives (37).

- Chez les HSH fréquentant des lieux festifs gays à Paris

En 2009, l'enquête Prévagay a estimé sur un échantillon de 876 HSH, fréquentant des établissements festifs gay parisiens (bars, saunas et backrooms), la prévalence de l'Ag HBs à 1,4 % [IC95 % : 0,6-2,1], soit une prévalence proche de celle estimée en 2004 chez les hommes en population générale (1,1 % [IC95 % : 0,7-1,7]) (37).

Au cours des 12 mois précédant l'enquête, 90,5% déclaraient être multipartenaires et 50,6% déclaraient avoir eu plus de 10 partenaires. Après exclusion des 115 HSH qui ne savaient pas s'ils avaient été vaccinés contre l'hépatite B, la couverture vaccinale déclarée s'élevait à 70,7%.

La prévalence de l'Ag HBs parmi les séropositifs pour le VIH était de 4,6 % soit presque 7 fois plus élevée que chez les séronégatifs (0,7%). La prévalence de l'Ag HBs chez les HSH ayant déclaré avoir consommé de la cocaïne au cours des 12 derniers mois était plus élevée (3,7%) que celle des HSH n'en ayant pas consommé (0,9%). Après stratification sur le statut sérologique VIH, les porteurs de l'Ag HBs consommateurs de cocaïne dans les 12 derniers mois étaient majoritairement séropositifs pour le VIH (5/6) (37).

Une nouvelle édition de l'enquête Prevagay s'est déroulée en 2015. Les résultats sont attendus en 2016.

- Chez les personnes vivant avec le VIH

Dans la population des adultes suivis pour une infection VIH dans des établissements de soins de court séjour en France (enquête transversale un jour donné), la prévalence de la co-infection chronique VIH-VHB (Ag HBs+ ou ADN VHB+) était estimée à 7 % [5,9-8,1] en 2004 (38).

Parmi les personnes porteuses de l'Ag HBs, 48,5 % [38,6-58,4] étaient virémiques (ADN VHB+), 27,3 % [20,0-35,9] ne l'étaient pas (ADN VHB-), la virémie restant inconnue pour 24,2 % [16,2-34,6] d'entre elles. L'Ag HBe était positif pour 33,3 % [25,4-42,3] d'entre elles, négatif pour 45,4 % [35,8-55,4] et inconnu pour 21,3 % [13,7-31,4] (38).

En 2013, le rapport d'experts dirigé par le Pr Morlat sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, fait état, du fait de modes de transmission communs au VIH et au virus de l'hépatite B (VHB), d'un pourcentage élevé de personnes infectées par le VIH ayant été en contact avec le VHB (anticorps anti-HBc positif), estimé à 37,6% (39, 40).

Les patients porteurs du VIH sont plus fréquemment infectés par un VHB sauvage (AgHBe positif) que les patients mono-infectés par le VHB (46,4% vs 32,8%) (41).

Les patients infectés avec des virus VHB mutants pré-C (AgHBe négatif et ADN-VHB positif) peuvent présenter des lésions hépatiques plus sévères, malgré une réplication plus faible et plus fluctuante que chez les patients infectés par des souches sauvages. Le génotype A du VHB prédomine dans les pays du Nord (70% en France (41, 42), suivi du génotype D et du génotype E ; ce dernier, d'origine africaine, témoigne des flux migratoires Sud-Nord (42).

La co-infection par le virus Delta est retrouvée chez 12% des patients co-infectés VIH-VHB en France (41). La co-infection par le VHC est retrouvée chez 15% d'entre eux (soit 1,6% de l'ensemble des patients infectés par le VIH), tandis qu'une quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD est retrouvée chez 3% des patients VIH-VHB environ (42). Ces multi-infections aggravent de façon considérable le pronostic hépatique (43). Du fait des interférences virales fréquentes chez ces patients, il peut être difficile de savoir avec certitude quels virus répliquent de façon chronique (43).

- Chez les patients infectés chroniques par le VHB co-infectés

#### Co-infection VHB-VHD:

Le virus de l'hépatite D (VHD) est un virus défectif qui ne peut infecter que les patients également infectés par le VHB. Les deux virus peuvent être acquis soit simultanément, soit de façon successive, le VHD infectant un patient déjà porteur chronique du VHB. Les patients co-infectés VHB-VHD évoluent plus rapidement vers la cirrhose que les patients mono-infectés par le VHB. Le pronostic global de la co-infection est sévère, avec un risque accru de décompensation hépatique et de carcinome hépatocellulaire (44).

En France, quelques données sont disponibles sur la prévalence de la co-infection VHB/VHD. En 2014, le rapport d'experts dirigé par le Pr Dhumeaux sur la prise en charge médicale des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, faisait état d'une étude du CNR des hépatites B, C et Delta, réalisée à l'Institut national de transfusion sanguine, chez 4 492 donneurs de sang Ag-HBs positif entre 1997 et 2011 qui a retrouvé une prévalence globale d'anticorps anti-VHD de 2,0% avec des variations de 0,9% à 6,5% selon les années (45).

Parmi les 1 780 patients inclus dans les 23 services experts participant à la surveillance du VHB menée sous l'égide de l'InVS, 3% avaient une sérologie VHD positive. Dans le laboratoire de biologie de l'hôpital Avicenne (associé au CNR des hépatites B, C et Delta), cette prévalence a été estimée à 3,6% entre janvier 2004 et décembre 2012. Les patients co-infectés sont majoritairement des personnes originaires d'Afrique (70%) et de l'Europe de l'Est (12%) (6).

#### Co-infection VHB-VHC

Les co-infections par le VHB et le VHC sont possibles du fait de modes de transmission communs, ainsi que dans des zones où la prévalence de ces deux virus est élevée.

Parmi les patients nouvellement pris en charge pour une hépatite C (n=4 698) en 2006-2007 par 23 services experts participant à la surveillance organisée par l'InVS, la prévalence de l'Ag HBs était de 3% (46).

Parmi les patients naïfs de traitement antiviral inclus dans la surveillance InVS du VHB dans les services experts en 2008-2011 (n=3 672), la prévalence des anticorps anti-VHC était de 3% (sérologie documentée chez 78% des patients) (47). Une atteinte hépatique sévère (fibrose au stade F3-F4 selon le score METAVIR) au moment de la prise en charge était plus fréquente chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés par le VHB (surveillance InVS du VHB, données non publiées citées dans le rapport Dhumeaux).

#### Co-infection VHB-VIH

La prévalence des anticorps anti-VIH était de 2% parmi les patients infectés chroniques par le VHB (sérologie documentée chez 72% des patients) et pris en charge dans les services d'experts participant à la surveillance du VHB organisée par l'InVS (47). La co-infection VIH-VHB était associée à une plus grande fréquence d'atteinte hépatite sévère (fibrose au stade F3-F4 selon le score METAVIR) au moment de la prise en charge (surveillance InVS du VHB, données non publiées citées dans le rapport Dhumeaux).

- Chez les détenus

Il n'existe pas de données nationales de prévalence de l'Ag HBs chez les personnes détenues. L'enquête Prévacar, réalisée dans 27 établissements pénitentiaires français en 2010 n'a en effet pas porté sur la prévalence de l'hépatite virale B (48).

Dans une étude réalisée en 1997 dans la maison d'arrêt d'Elsau, Strasbourg en 1997, les séroprévalences chez les sujets toxicomanes à l'entrée en milieu carcéral s'établissaient à 1% pour le VIH, à 11,2 % pour le VHB et à 30,6 % pour le VHC (respectivement 0,6 %, 9,9 % et 6,4 % chez les non-toxicomanes) (49).

Dans une étude réalisée dans la maison d'arrêt de Lyon-Corbas entre 2012 et 2014, chez les 4585 sujets détenus entrant en milieu carcéral qui ont accepté un bilan biologique, la séroprévalence chez les sujets détenus à l'entrée en milieu carcéral et pour lesquels un bilan biologique était disponible s'établissait à 1,2% [IC95% 0,7-1,8] pour l'Ag HBs (22/1 777). Chez les détenus nés en France, la prévalence de l'Ag HBs était de 0,2% tandis qu'elle était 30 fois plus élevée (7,4%) chez

les détenus originaires d'Afrique sub-saharienne, 20 fois plus élevée (5,3%) chez ceux originaires des Balkans, et 18 fois plus élevée (4,5%) chez ceux originaires des pays de l'ex-URSS.

La séroprévalence des anticorps anti-HBc, témoins d'un contact antérieur avec le VHB, était estimée à 13,1% (285/2 183) (Chossegros P. Données non publiées). Elle s'établissait à 39,3% chez les UD par voie IV, à 13,1% chez les UD autres que par voie IV et à 11,9% chez les sujets non toxicomanes.

### ► Incidence

Le nombre de nouvelles infections par le VHB en population générale est estimé à partir de la déclaration obligatoire de l'hépatite B aiguë symptomatique (depuis 2003) ou par des enquêtes réalisées parmi les laboratoires d'analyses de biologie médicale.

L'incidence du nombre de cas d'hépatite B aiguë symptomatique a été estimée à 1,1 cas/100 000 habitants [IC 95 % : 1,0-1,2] entre 2004-2007 par la déclaration obligatoire et entre 1,6 [IC 95 % : 1,2-2,0] et 2,5 cas [IC 95 % : 1,8-3,2] pour 100 000 habitants pour l'année 2010 (selon la définition de cas utilisée) dans l'enquête LaboHep, enquête transversale réalisée sur un échantillon aléatoire de 695 laboratoires d'analyses de biologie médicale (50).

Une estimation plus récente fondée sur l'enquête LaboHep 2013 fait état d'une incidence des cas d'hépatite B aiguë diagnostiquée de 0,4 cas [IC 95% : 0,4-0,5] pour 100 000 habitants (51). Toutefois, des évolutions méthodologiques entre les deux enquêtes, et en particulier dans la définition des cas, ne permet pas de comparer l'estimation des incidences entre 2010 et 2013. En effet, l'application aux données 2010 d'une méthodologie proche de celle de l'enquête 2013 conduirait à une estimation plus faible pour 2010 de l'ordre de 0,6 pour 100 000 cas.

Les expositions à risque d'infection au VHB déclarées dans les 6 mois précédant le diagnostic d'hépatite B aiguë, issue de la déclaration obligatoire entre 2012 et 2014, sont principalement les relations sexuelles à risque (38,5%) ou un séjour dans un pays d'endémie pour le VHB (21,5%) ; les soins invasifs (5,4%), l'exposition familiale (4,6%), les tatouages et piercing (5%), la vie en institution (2,3%) et l'usage de drogues (4,6%) sont plus rarement évoqués. Pour près de 40% des cas, aucune exposition à risque n'a été retrouvée (51).

Le nombre total de nouvelles infections par le VHB (symptomatiques et asymptomatiques) qui était de 2 493 en 2007, de 2324 en 2010, a été estimé en France pour l'année 2013 à 1092 [IC 95 % : 845-1 338] selon un modèle développé en Grande-Bretagne, soit une **incidence estimée de 1,7 pour 100 000 habitants [IC 95 % : 1,3-2,0]** (51). Le nombre annuel de cas passant à la chronicité en 2013 a été estimé à 104 [IC 95 % : 49-160] (données non publiées).

### ► Mortalité

Il n'y a pas de modélisation en France de la mortalité due au CHC associé au VHB.

Une enquête réalisée à partir de l'ensemble des certificats de décès survenus en 2001, avec enquête complémentaire rétrospective auprès des médecins certificateurs et retour au dossier médical du cas, a permis d'estimer le taux de mortalité associé aux infections par le VHB et le VHC, et plus précisément la mortalité attribuable à ces deux virus.

Au cours de l'année 2001, le taux de décès associé à l'infection par le VHB a été estimé à 2,6 [IC 95% : 1,4-4,5] pour 100 000, soit 1 507 décès [IC 95% : 640-2 373] et le taux de décès attribuable à l'infection par le VHB à 2,2 [IC 95% : 0,8-3,7] pour 100 000, soit 1 327 décès [IC 95% : 463-2 192] (52).

Les hommes (risque relatif : 2,5) et les personnes de plus de 50 ans (risque relatif : 15,0) avaient un risque de décès significativement plus élevé que les femmes et les personnes de moins de 50 ans. Le stade de la maladie au décès était au moins une cirrhose dans 93 % des cas et un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose dans 35%. Une co-infection par le VIH, dont la fréquence a été estimée à 11%, était associée à une surmortalité. Une consommation excessive d'alcool, rapportée dans 15% des cas, était également associée à une surmortalité, le décès survenant en moyenne

12 ans plus tôt (52 ans [IC 95% : 45-57]) versus 65 ans [IC 95% : 56-74]) qu'en l'absence de consommation excessive d'alcool ( $p = 0,05$ ) (52).

A partir du PMSI-MCO et HAD, l'InVS a plus récemment estimé la mortalité hospitalière associée à l'hépatite B chronique (23). Entre 2004 et 2011, la mortalité globale des patients hospitalisés a significativement augmenté passant de 4,9% en 2004 à 7,7% en 2011 ( $p < 0,001$ ). La mortalité était plus élevée parmi les hommes que parmi les femmes (11,0% vs 6,0% respectivement). Plus de 60% des décès sont survenus parmi les patients hospitalisés avec une complication. Un CHC a été diagnostiqué parmi 21,6% des patients décédés porteurs d'hépatite B chronique. La mortalité des patients était plus élevée en cas de dépendance à l'alcool (24,8% vs 6,8% ;  $p < 0,001$ ) définie selon les diagnostics renseignés dans la base du PMSI (diagnostic principal ou relié ou associé). Cette mortalité était encore plus élevée parmi les patients cirrhotiques (29,9% vs 4,7% ;  $p < 0,001$ ) et en présence de carcinome hépatocellulaire (50,2% vs 10,3% ;  $p < 0,001$ ) (23).

### ► Évolution épidémiologique

L'étude de l'impact des traitements sur la mortalité par hépatite B n'a pas fait l'objet d'un travail de modélisation.

Toutefois, une simulation réalisée par l'InVS a permis d'estimer l'impact de la vaccination contre l'hépatite B sur la morbidité : il a ainsi été montré qu'entre 1994 et 2007 au moins 20 000 hépatites aiguës (dont 8 000 hépatites aiguës symptomatiques), 800 infections chroniques et 40 hépatites fulminantes ont été évitées par la vaccination des préadolescents et des adolescents (1, 53).

## 2.2 Contexte politique encadrant la politique de santé en matière de dépistage de l'hépatite B

### 2.2.1 Objectifs de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004

Des objectifs généraux de santé relatifs aux hépatites ont été fixés par la loi de 2004 relative à la politique de santé publique (54).

L'objectif n°37 avait prévu de réduire d'ici 2008 de 30% la morbi-mortalité liée aux hépatites chroniques virales B et C (54).

L'évolution de cet objectif n'a cependant pas pu être mesurée (55).

### 2.2.1 Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012

Le Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012, dont l'axe stratégique II prévoyait le renforcement du dépistage des hépatites B et C, avait pour objectif quantifié dans les trois ans, d'augmenter le pourcentage de personnes porteuses de l'antigène HBs connaissant leur statut de 45 à 65% (1). Mais le recueil de données pour mesurer le degré d'atteinte de ces objectifs n'a pas été programmé (56).

Il prévoyait une action spécifique d'incitation au dépistage des hépatites B et C des personnes à risque et notamment auprès des usagers de drogues et des personnes originaires de pays à moyenne et forte endémie (axe II objectif 1) (1) et une action spécifique visant à améliorer les pratiques de dépistage et de rendu des résultats (axe II objectif 2) (1) notamment par la validation des algorithmes de dépistage et de diagnostic biologiques des infections par les virus B et C et leur mise en œuvre ». Des stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C ont fait l'objet d'une recommandation par la HAS en 2011 (57).

Le Plan prévoyait également l'évaluation de la qualité des tests de dépistage des hépatites à partir de prélèvements non veineux (axe V objectif 3 action 1) (1), axe dans lequel s'inscrit ce rapport.

Le rapport « Evaluation du Plan national de lutte contre les hépatites virales B et C 2009-2012 » évoquait la facilitation des conditions du dépistage par les TROD et les travaux de la HAS en cours

pour la détermination de la place des TROD dans la stratégie de dépistage des hépatites B et C (56). La place des TROD VHC dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2014 (3).

## **2.3 Contexte législatif et réglementaire encadrant les tests de dépistage de l'hépatite B**

### **2.3.1 Spécifications techniques communes (STC) européennes en vigueur concernant les tests de diagnostic**

En Europe, la directive européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (58) impose aux fabricants de réactifs de dépistage des marqueurs de l'infection à VHB d'évaluer la sensibilité et spécificité de leur réactif selon les critères fixés dans les spécifications techniques communes (2009/886/CE) d'après la décision de la Commission européenne du 3 février 2009 (59).

Les performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) à satisfaire pour la mise sur le marché européen des dispositifs de diagnostic des hépatites B et C sont également précisées dans ces spécifications techniques communes (cf. ci-dessous). Elles sont soumises à une évaluation de leur conformité par un organisme notifié.

Le journal officiel de l'Union européenne (2009/108/CE) L39/34 du 10 février 2009 (2009/886/CE) portant sur les spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* définit les tests rapides comme des « dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* qualitatif ou semi-quantitatif, utilisé séparément ou pour une série limitée, faisant appel à des procédures non automatisées, et conçus pour donner un résultat rapide » (59).

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

Selon la directive européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (58), les TROD sont soumis, de la même façon que les tests ELISA conventionnels, à la procédure de marquage CE dans le cadre de leur mise sur le marché (59). Leurs performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) doivent donc respecter les spécifications techniques communes (cf. Tableau 1) qui précisent les critères déterminant la sensibilité diagnostique des tests rapides. Ces critères sont les mêmes que pour tous les réactifs de dépistage des marqueurs de l'infection à VHB.

Ainsi, en ce qui concerne les tests sanguins de dépistage de l'infection VHB (tests Ag HBs et anti-HBc), les performances globales du nouveau dispositif doivent être au moins équivalentes à celles du dispositif reconnu (sur la base de 400 échantillons représentant différents sous-types).

Pour l'Ag HBs, la sensibilité analytique standard est de 0,130 IU/ml (deuxième standard international pour Ag HBs, sous-type adw2, génotype A, code NIBSC: 00/588)

La sensibilité en phase précoce de l'infection, estimée sur 20 panels de séroconversion, doit représenter l'état de l'art.

Seules les conditions en termes de spécificité diffèrent légèrement : la spécificité doit être d'au moins 99% pour les tests rapides et de 99,5% pour les autres réactifs sur la base respectivement de 1 000 et 5 000 échantillons négatifs de donneurs de sang non sélectionnés et de 200 patients hospitalisés et de 100 échantillons potentiellement interférents avec risque de réaction croisée potentielle (virus apparentés, patient avec facteur de risque) (pour les deux types de réactifs) ainsi que sur 200 échantillons de femmes enceintes pour les tests rapides de l'Ag HBs.

Pour les autres marqueurs (Ac anti-HBc IgM, Ac anti-HBe, Ag HBe), la sensibilité doit être d'au moins 98% sur la base de 200 échantillons comprenant des échantillons à différents stades de l'infection (aigu/chronique, etc.). Pour l'Ac anti-HBs, la sensibilité doit être d'au moins 10UI/ml sur la base de 100 sujets vaccinés et 100 naturellement infectés. La sensibilité en phase précoce de l'infection doit être estimée sur 10 panels d'échantillons séquentiels ou séroconversions anti-HBs.

Les dispositifs destinés par le fabricant à des tests réalisés sur des fluides corporels autres que le sérum et le plasma (par exemple, urine, salive) doivent satisfaire aux mêmes exigences au regard des STC concernant la sensibilité et la spécificité que les tests sur le sérum ou le plasma.

**Tableau 1. Critères d'acceptation des spécifications techniques communes pour la mise sur le marché européen des dispositifs de diagnostic de l'hépatite B d'après la décision de la Commission européenne du 3 février 2009 (59)**

	Ag HBs	Ac Anti-HBc	Ac Anti-HBc IgM (stade infection aiguë)	Ac Anti-HBe	Ag HBe	Ac Anti-HBs
<b>Sensibilité diagnostique</b>	Etat de l'art	Etat de l'art	≥ 98 %	≥ 98 %	≥ 98 %	≥ 98 %
<b>Sensibilité analytique (hors tests rapides)</b>	< 0,13 mUI/ml					< 10 mUI/ml
<b>Spécificité diagnostique (hors tests rapides)</b>	≥ 99,5%	≥ 99,5%	≥ 98 %	≥ 98 %	≥ 98 %	≥ 98 %
<b>Spécificité diagnostique (tests rapides)</b>	≥ 99%	≥ 96%				

### 2.3.2 Cadre législatif des tests rapides d'orientation diagnostique en France

#### ► Examens en dehors du champ de définition d'un examen de biologie médicale

L'article L. 6211-3 du Code de la santé publique précise que « ne constituent pas un examen de biologie médicale un test, un recueil et un traitement de signaux biologiques, à visée de dépistage, d'orientation diagnostique ou d'adaptation thérapeutique immédiate ».

Un arrêté du ministre chargé de la santé du 11 juin 2013 établit la liste de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques, après avis de la commission mentionnée à l'article L. 6213-12 et du directeur général de l'ANSM. Cet arrêté détermine les catégories de personnes pouvant réaliser ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques, ainsi que, le cas échéant, leurs conditions de réalisation (60).

Ces tests constituent des éléments d'orientation diagnostique sans se substituer au diagnostic réalisé au moyen d'un examen de biologie médicale.

Le patient en est explicitement informé par le professionnel qui les réalise. Il est également informé des moyens de confirmation par un examen de biologie médicale si la démarche diagnostique ou thérapeutique le justifie.

Il relève de la responsabilité du professionnel de santé réalisant les tests ou recueils et traitements de signaux biologiques de prendre en compte les performances décrites par le fabricant en fonction de l'usage qu'il souhaite en faire. Ce professionnel est tenu au respect de la notice d'utilisation du dispositif médical de diagnostic *in vitro* et des recommandations de bonnes pratiques des tests (Article 2 du L. 6211-3 du Code de la santé publique).

Sont notamment concernés les tests d'orientation diagnostique suivants :

- les tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) mentionnés dans les arrêtés du 28 mai 2010 et du 9 novembre 2010 régissant l'utilisation des TROD VIH (61, 62) ;
- les tests oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A, les tests naso-pharyngés d'orientation diagnostique de la grippe, les tests capillaires de détection de l'état immunitaire vis-à-vis du tétanos, les tests vaginaux de rupture prématurée des membranes fœtales (membranes de la cavité amniotique), les tests capillaires d'évaluation de la glycémie, réalisés par les médecins ou sous leur responsabilité par un autre professionnel de santé ;
- les tests oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A, les tests naso-pharyngés d'orientation diagnostique de la grippe, les tests capillaires d'évaluation de la glycémie réalisés par les pharmaciens d'officine dans un espace de confidentialité.

L'arrêté du 11 juin 2013 (60) précisant la liste des tests ne constituant pas un examen de biologie médicale a cependant été annulé par le Conseil d'Etat suite à une requête du syndicat national des médecins biologistes (63).

Seuls les arrêtés régissant l'utilisation des TROD VIH sont donc en vigueur à ce jour.

Malgré les recommandations d'utilisation des TROD VHC émises par la HAS en 2014 (3), aucun arrêté régissant leur utilisation n'a été publié à ce jour.

La publication d'un nouvel arrêté précisant la liste des tests ne constituant pas un examen de biologie médicale et incluant les TROD VIH et VHC est toutefois attendue prochainement.

## 2.4 Etat des lieux du dépistage de l'hépatite B en France

### 2.4.1 Recommandations françaises

#### ► Précédentes recommandations et conférences de consensus

Une recommandation professionnelle de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) publiée en février 2001 traitant du « Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales », abordait à la marge la situation du dépistage de l'hépatite B (64). Elle reprenait les recommandations anciennes de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (Andem) datant de 1995 sur le diagnostic biologique des hépatites virales et qui décrivait également de manière marginale le dépistage de l'hépatite B dans les populations à risque (65).

Dans ces deux recommandations, le dépistage de l'hépatite B était envisagé dans les situations suivantes, évoquant, sans le dire explicitement, un dépistage ciblé des personnes à risque :

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

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

Dans le cadre du Plan national de lutte contre les hépatites, un rapport spécial sur le dépistage des hépatites a été remis en avril 2007 par un groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » (non publié).

Le dépistage du VHB (Ag HBs et Ac anti-HBc) est obligatoire\* et systématique pour tout don du sang, d'organes, de tissus ou de cellules. Le dépistage de l'Ag HBs est également obligatoire† chez la femme enceinte au sixième mois de la grossesse, afin de proposer une sérovaccination des nouveau-nés de mère Ag HBs positive, indépendamment du statut HBe et de la charge virale, et d'éviter ainsi la transmission mère-enfant du VHB.

En dehors du rappel de ces obligations légales, ce rapport préconisait de proposer un dépistage des marqueurs du VHB avant de vacciner les personnes les plus exposées au risque d'hépatite B. L'algorithme du dépistage de l'hépatite virale B proposé par le groupe de travail avant vaccination préconisait un schéma en deux temps fondé sur la recherche d'Ac anti-HBc dans un premier temps puis s'ils sont présents, sur la recherche sur le même prélèvement de l'Ag HBs et des Ac anti-HBs permettant de conclure respectivement à un portage chronique du VHB ou à une guérison.

Il faut rappeler l'obligation d'un deuxième prélèvement pour confirmer la positivité de l'Ag HBs. À noter le cas particulier du sujet vacciné pour lequel seul le dosage des Ac anti-HBs est, éventuellement, justifié (67).

De son côté, l'Inpes, dans « Prévention de l'hépatite B auprès des personnes les plus exposées. Repères pour votre pratique » en mai 2005, précisait au sujet des marqueurs à rechercher dans le dépistage de l'hépatite B que « leur prescription diffère selon le contexte » (14).

Le bilan pré-vaccinal correspond le plus à la situation du dépistage pour lequel l'Inpes recommande de « rechercher l'Ag HBs, les Ac anti-HBs et les Ac anti-HBc (si présence de Ag HBs ou Ac anti-HBs, vaccination inutile). En cas de présence d'Ac anti-HBc isolés, la recherche de l'ADN du VHB : si positif, prise en charge médicale, si négatif, vaccination ».

En cas de suspicion ou de dépistage d'une hépatite B chronique, l'Inpes recommandait de « rechercher Ag HBs et Ac anti-HBc totaux. Si Ag HBs et Ac anti-HBc totaux positifs, recherche Ac anti-HBc IgM. Le portage chronique est signé par la persistance de l'Ag HBs ».

Par ailleurs, l'Inpes rappelait la nécessité d'un dépistage systématique et obligatoire de l'Ag HBs chez la femme enceinte au cours du 4<sup>ème</sup> examen prénatal (6<sup>ème</sup> mois de grossesse).

### ► **Recommandations actuelles de la HAS**

En 2011, la HAS a réalisé une comparaison des avantages et inconvénients ainsi qu'une analyse coût-efficacité et une analyse d'impact budgétaire partielle de six stratégies biologiques possibles pour le dépistage de l'hépatite B (57) :

- Stratégie 1 proposée par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » : dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc et si résultat positif, Ag HBs et Ac anti-HBs ;
- Stratégie 2 : bilan pré-vaccinal des recommandations Anaes (2001) (64) et Andem (1995) (65) (Ac anti-HBc + Ag HBs) ;
- Stratégie 3 : les trois marqueurs d'emblée (Ac anti-HBc + Ag HBs + Ac anti-HBs) ;
- Stratégie 4 : contrôle avant vaccination de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) (Ac anti-HBc + Ac anti-HBs) (acte 4713) ;
- Stratégie 5 : recherche de l'Ag HBs et des Ac anti-HBs ;
- Stratégie 6 : dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs et si résultat négatif, Ac anti-HBc et Ac anti-HBs.

A l'issue de son évaluation incluant une évaluation économique, la HAS a retenu, les trois stratégies suivantes : la recherche des trois marqueurs d'emblée (Ac anti-HBc, Ag HBs et Ac anti-HBs),

---

\* Article D1221-6 du Code de la santé publique

† Article R 2122-2 du Code de la santé publique et Circulaire DGS/SD5C/DHOS/E 2 n° 2004-532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B (66).

le dépistage utilisant le contrôle avant vaccination de la Nomenclature des actes de biologie médicale (Ac anti-HBc et Ac anti-HBs) et la stratégie « Ag HBs et Ac anti-HBs » (57).

La recherche avec les trois marqueurs d'emblée, préconisé par le groupe de travail réuni par la HAS, présente l'avantage de déterminer le statut immunitaire exact de la personne à risque en un seul temps mais son coût total est plus élevé que les deux autres stratégies.

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.

Une modification de la NABM est attendue suite à l'avis favorable de la HAS<sup>‡</sup> à l'inscription sur la Liste des actes et prestations de l'acte combinant la recherche sérique de l'antigène HBs, des anticorps anti-HBc et des anticorps anti-HBs pour dépister l'hépatite virale B et à la radiation des actes recherchant individuellement ces trois marqueurs.

### ► Populations cibles

Pour le VHB, en dehors du dépistage obligatoire de l'Ag HBs chez la femme enceinte (au cours du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse)<sup>§</sup> et chez les donneurs de sang, la stratégie de dépistage n'a pas été clairement définie. Elle est plutôt centrée sur les personnes exposées au risque de contamination par l'hépatite B.

Le dépistage permet une prise en charge des personnes infectées, mais également la vaccination des personnes non immunisées et à risque.

L'identification des personnes à risque d'infection par le VHB est issue d'une réunion de consensus organisée par l'Anaes et l'Inserm en 2003 dont l'objectif était de définir les populations cibles de la vaccination contre l'hépatite B (68).

Les personnes à risque d'infection par le VHB, identifiées lors de la réunion de consensus, sont globalement les mêmes que celles identifiées dans le document de synthèse de l'Inpes qui précisait qu'un bilan biologique pré-vaccinal était recommandé chez ces sujets avant de les vacciner (14).

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

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

<sup>‡</sup> Avis n°2016.0005/AC/SEAP du 13 janvier 2016 du collège de la Haute Autorité de Santé relatif à la modification de la Liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, proposée par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés le 14 septembre 2015 et portant sur l'examen diagnostique de biologie médicale à réaliser dans le cadre du dépistage de l'hépatite virale B.

<sup>§</sup> Circulaire DGS/SD5C/DHOS/E 2 n° 2004-532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B (66).

<sup>\*\*</sup> DROM-COM, Europe de l'Est et du Sud, Afrique du Nord, Moyen-Orient, Sous-continent indien et Amérique du Sud

<sup>††</sup> Afrique subsaharienne, Asie

Les populations cibles du dépistage de l'hépatite B telles que proposées par l'Inpes n'ont pas fait l'objet de remise en question au cours de l'évaluation de la HAS sur la stratégie biologique du dépistage de l'hépatite B en 2011 et l'identification explicite de populations cibles du dépistage de l'hépatite B (y compris sujets contacts et personnes avant instauration d'un traitement immunosuppresseur) sortait du périmètre d'évaluation (57).

Ces populations ont toutefois été actualisées en 2014 par l'Inpes dans un document de synthèse traitant spécifiquement du dépistage de l'hépatite B (69).

D'après l'Inpes, outre les femmes enceintes chez qui le dépistage de l'Ag HBs est obligatoire au cours du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, quel que soit le risque d'infection par le VHB, les populations auxquelles un dépistage doit être proposé sont **les personnes à partir de l'âge de 16 ans, non vaccinées et exposées** (ou susceptibles de l'avoir été) au risque d'infection par le VHB qui comprennent, en plus des populations précédemment identifiées :

- les personnes nées, ayant résidé ou étant amenées à résider dans des pays ou zones à risque d'exposition au VHB ;
- les personnes qui séjournent ou qui ont séjourné en milieu carcéral<sup>††, §§</sup> ;
- les personnes séropositives pour le VIH, le VHC ou avec une IST en cours ou récente ;
- les personnes, quel que soit leur âge, ayant des relations sexuelles avec des partenaires différents ;
- les personnes devant être traitées par certains anticorps monoclonaux.

A noter que des recommandations de bonne pratique ont été mises à jour par la HAS en mai 2016 et portent sur la recherche de l'antigène HBs préconisée dorénavant à la première consultation de suivi prénatal, soit avant 10 semaines d'aménorrhée (72).

Par ailleurs, en 2014, les recommandations issues du Rapport dirigé par le Pr Dhumeaux préconisent la poursuite de la stratégie de dépistage ciblé en fonction des populations à risque d'exposition et des circonstances (6) ainsi que le dépistage des 3 virus VHB, VHC et VIH chez les hommes âgés de 18 à 60 ans qui n'ont jamais eu de dépistage de ces 3 virus et qui consultent auprès d'un professionnel de santé, d'une structure offrant une possibilité de dépistage ou qui sont hospitalisés dans un établissement de santé.

Le rationnel de cette recommandation est fondé sur les données de l'InVS de 2004 qui indiquent que les patients qui ne connaissent pas leur statut sérologique sont plus fréquemment des hommes âgés de 18 à 60 ans pour le VHB et dans une moindre mesure pour le VHC ; cette population étant aussi celle qui connaît mal son statut pour le VIH (19).

Ce rapport préconise également la réalisation du dépistage des infections à VHB, VHC et VIH lors du premier examen prénatal.

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

Dans la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) (73), le cadre nosologique du dépistage de l'infection à VHB n'existe pas.

Le cadre nosologique de surveillance de la grossesse prévoit le dosage de l'antigène HBs par EIA au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (acte 0322). En cas de résultat positif ou douteux pour l'Ag HBs, un contrôle doit être réalisé sur un deuxième prélèvement différent de celui qui a servi au dépistage.

Le cadre nosologique de contrôle de l'immunité, avant vaccination, d'une personne exposée correspond le plus à la situation du dépistage pour lequel la NABM prévoit la recherche des Ac anti-HBs (Ig G ou Ig totales) par EIA et des Ac anti-HBc totaux par un test EIA (acte 4713).

<sup>††</sup> Circulaire Interministérielle N°DGOS/DSR/DGS/DGCS/DSS/DAP/DPJJ/2012/373 du 30 octobre 2012 relative à la publication du guide méthodologique sur la prise en charge sanitaire des personnes placées sous main de justice (70).

<sup>§§</sup> Circulaire DGS/DH/DAP n° 96-739 du 5 décembre 1996 relative à la lutte contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en milieu pénitentiaire : prévention, dépistage, prise en charge sanitaire, préparation à la sortie et formation des personnels (71).

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

Le Code de la santé publique (CSP) prévoit dans son article R. 322-2 la prise en charge à 100 % des examens sérologiques de dépistage des seuls VIH et VHC.

Les examens médicaux obligatoires des femmes enceintes prévus par les articles R. 2122-1 et R. 2122-2 du CSP (acte 4715 : surveillance de la grossesse : Ag HBs du 6<sup>e</sup> mois de grossesse) sont pris en charge à 100 % dans le cadre de l'assurance-maternité (dès lors que la déclaration de grossesse a été effectuée).

Les sérologies du VHB ne sont prises en charge à 100 % que dans le cadre des Affections de longue durée (ALD).

Dans les autres cas, la prise en charge du dépistage est de 60%.

Des modifications de la NABM avec inscription d'un acte de sérodiagnostic « Dépistage : Ag HBS Ac anti-HBc et Ac anti-HBs par EIA » sont toutefois attendues prochainement.

## **2.4.2 Pratiques de dépistage**

Depuis 2000, une surveillance de l'activité de dépistage des virus de l'hépatite B et de l'hépatite C a été développée et coordonnée par l'InVS, au travers de différents réseaux et enquêtes reposant sur les laboratoires d'analyse de biologie médicale (LABM) (Rena-VHC/B, 2000-2010 et enquête LaboHep 2010 et 2013) et sur les consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG, 2000-2009) ainsi qu'à partir de l'analyse des données de remboursement de l'Assurance Maladie (2000-2011).

Elle permet d'étudier les tendances de l'activité de dépistage de l'infection à VHB et de suivre l'évolution des caractéristiques des personnes réalisant un test de dépistage et des personnes diagnostiquées positives pour le VHB (26).

### **▸ Réseau Rena-VHC/VHB**

La surveillance du dépistage de l'hépatite C par le biais du réseau Rena-VHC a été mise en place en 2000. En 2008, la surveillance a été élargie au dépistage de l'hépatite B. Le réseau Rena VHC/B regroupait 148 laboratoires d'analyses de biologie médicale volontaires publics et privés répartis dans toute la France. Il a pris fin en 2010 du fait d'une représentativité faible. La surveillance concernait l'activité de dépistage du VHB par recherche de l'Ag HBs (technique Elisa), l'activité de contrôle en cas de sérologie initiale positive ou douteuse (Elisa de contrôle ou neutralisation), ainsi que les caractéristiques socio-démographiques des personnes ayant un test de contrôle positif pour la première fois dans le laboratoire.

Sur la période 2008-2010, l'activité sérologique globale de dépistage de l'Ag HBs, définie comme le nombre total de tests sérologiques Ag HBs (ELISA, neutralisation) réalisés quelle que soit l'indication (dépistage, contrôle et indication non précisée) a augmenté progressivement (+9,3 %), cette augmentation d'activité étant plus marquée dans les laboratoires privés (+21 %) que dans les laboratoires publics (+4,5 %), et plus élevé chez les femmes (+20,2 %) que chez les hommes (+15,3 %).

L'augmentation de l'activité de dépistage (+9,3 %) constatée entre 2008 et 2010, s'est accompagnée d'une augmentation (+5 %) du nombre de personnes diagnostiquées positives, plus importante chez les hommes (+8,6 %) que chez les femmes (+1,3 %).

L'indicateur de contrôle de positivité (ICP) correspondant au nombre de tests positifs de contrôle (Elisa ou neutralisation) rapporté à l'activité sérologique globale est quant à lui resté stable sur la période (0,6 %). Il était toujours plus élevé chez les hommes (0,87 %) que chez les femmes (0,49 %), et deux fois plus élevé dans les laboratoires publics que dans les laboratoires privés (26).

### **▸ Données de l'Assurance maladie**

L'analyse des données de l'Assurance maladie montre également une augmentation régulière d'environ 4 % chaque année du nombre de sérologies Ag HBs (actes 322, 4710, 4711, 4712 et

4715 de la NABM) réalisées et remboursées par le régime général en France métropolitaine, passant de 1 508 717 sérologies en 2003 à 2 302 249 sérologies en 2014 (source : Biolam, exploitation : InVS).

En 2014, plus de 3,1 millions de sérologies Ag HBs ont été réalisées dans le secteur privé en France et remboursées par l'ensemble des régimes d'Assurance maladie (source : SNIIR-AM). Ces données concernent uniquement les actes de biologie réalisés en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation dans un établissement de santé privé à but lucratif. Le champ de ces données ne couvre pas les actes réalisés en établissements de santé publics en hospitalisation ou en consultation externe (26).

### ► Enquête Labo Hep

L'Institut de veille sanitaire a réalisé une enquête nationale sur l'activité de dépistage des hépatites B et C en France en 2010 (LaboHep) (74). Cette enquête a montré que le réseau Rena VHC/VHB surestimait, en 2010, le nombre moyen de tests et sous-estimait l'ICP pour les deux marqueurs (Ac anti-VHC et Ag HBs) et pour les LABM privés et publics. C'est pourquoi l'enquête LaboHep, conduite tous les 3 ans, s'est substituée au réseau RenaVHC/B pour suivre l'évolution de l'activité de dépistage des anticorps anti-VHC et de l'Ag HBs en France.

L'enquête LaboHep est une enquête transversale réalisée en 2010 sur l'activité de dépistage des anticorps anti-VHC et de l'Ag HBs auprès d'un échantillon aléatoire de 742 laboratoires répartis sur la France entière et acceptant de participer (taux de participation de 53 %, 67 % pour les laboratoires publics et 46 % pour les laboratoires privés) (74).

L'activité sérologique globale Ag HBs a été estimée à 3,4 millions [IC95%:3,1-3,7 millions] (dont 69% par les LABM privés) et l'ICP à 0,7% [IC95%:0,6-0,8%].

Le nombre de tests confirmés positifs pour la première fois en 2010 a été estimé à 22 195 [IC95%:18 613-25 776], dont 61% dans les LABM privés. Rapporté à la population, il est estimé à 34 pour 100 000 habitants pour l'Ag HBs.

L'ICP est estimé à 0,7% [IC95%:0,6-0,8%] pour l'ensemble des laboratoires d'analyse français, ce qui est très proche de la prévalence de l'antigène HBs de 0,65% estimée en population générale métropolitaine en 2004, ce qui suggère que le dépistage reste insuffisamment ciblé sur les facteurs de risque (74).

Ceci est encore plus vrai dans les LABM privés qui réalisent la majorité des tests Ag HBs (69%) et pour lesquels l'ICP est plus faible (0,6%) que dans les LABM publics (0,8%). L'Île-de-France est la région dans laquelle l'ICP est le plus élevé pour les LABM publics (1,8%) et privés (1,3%).

L'enquête LaboHep a ainsi permis de mettre en évidence des disparités régionales. Ainsi, l'Île-de-France et, dans une moindre mesure, la région Provence-Alpes-Côte d'Azur sont les régions qui dépistent le plus et qui ont le plus de sérologies positives.

L'enquête nationale LaboHep 2010 confirme donc que l'activité de dépistage est élevée mais insuffisamment ciblée sur les populations les plus exposées compte tenu des indicateurs de contrôle de positivité (74).

Une nouvelle édition de l'enquête LaboHep a été réalisée en 2013. Elle indique que l'activité de dépistage de l'hépatite B était élevée en 2013 avec **3,8 millions de sérologies Ag HBs** et en progression de 11% par rapport à 2010, majoritairement (71 %) dans le secteur privé (75).

Le nombre de tests Ag HBs confirmés positifs pour la première fois en 2013 est estimé à 32 101 [IC95%: 27 773-36 430]. Rapporté à la population française, le taux est estimé à 49 pour 100 000 habitants, en augmentation par rapport à 2010 (34/100 000) (75).

Le taux de positivité est stable par rapport à 2010, estimé à 0,8% pour l'Ag HBs en 2013 (vs. 0,7% en 2010). Ces indicateurs varient selon les régions. Les départements et régions d'outre-mer (DROM) se caractérisent, par rapport à la métropole, par une activité de dépistage plus importante pour l'Ag HBs (89/1 000 hab. vs. 57/1 000 hab.) et un taux de positivité nettement plus élevé pour l'Ag HBs à Mayotte (3,4%) ou en Guyane (1,5%) (vs. 0,8% en métropole). En métropole, comme en 2010, c'est en Ile de France que cet indicateur est le plus élevé (1,7 %) (75).

Les personnes confirmées positives pour l'hépatite B pour la première fois en 2013 sont majoritairement des hommes (52 %). La classe d'âge la plus représentée chez les hommes comme chez les femmes est celle des 30-39 ans.

Cette nouvelle édition de l'enquête triennale LaboHep confirme qu'en France, l'activité de dépistage de l'antigène HBs est élevée et augmente depuis 2010. En parallèle, le taux de positivité a régulièrement diminué de 2000 à 2006 et tend à se stabiliser depuis, ce que confirment les résultats des deux éditions de LaboHep 2010 et 2013. Ces tendances pourraient s'expliquer par un dépistage plus large ciblant moins les personnes à risque ou encore par le taux de couverture vaccinale élevé (>80%) des 30-39 ans, résultat de la campagne de vaccination massive ayant eu lieu dans les collèges en France jusqu'en 1997. L'enquête 2013 met également en évidence des disparités régionales marquées, en particulier, entre les DROM et la France métropolitaine. En métropole, l'Île-de-France se démarque des autres régions par une activité de dépistage, mais surtout un nombre de tests positifs rapportés à la population nettement plus élevé, en lien probable avec la proportion importante de personnes originaires de pays de forte et moyenne endémie. Comme en 2010, les hommes et les femmes âgés de 20 à 39 ans représentent la moitié des personnes dépistées positives pour l'Ag HBs en France (75).

NB : Mayotte se caractérise par une immigration importante en provenance des Comores, où la prévalence de l'Ag HBs est élevée, expliquant en partie le taux élevé de positivité des tests Ag HBs réalisés en 2010-2012 dans les CDAG (4,4%) et la prévalence de l'Ag HBs, estimée à 3,4% chez les femmes enceintes suivies à Mayotte en 2008-2009.

### › Données issues des CDAG

Dans les 211 CDAG ayant participé chaque année entre 2011 et 2014 à la surveillance du dépistage de l'hépatite B, plus de 600 000 tests Ag HBs ont été réalisés en majorité chez des hommes (55 %), pour la plupart (68%) âgés entre 20 et 39 ans tandis que les femmes testées étaient plus jeunes, 76 % d'entre elles ayant moins de 30 ans (26, 76).

Les tests positifs pour l'Ag HBs étaient quant à eux plus majoritairement retrouvés chez les hommes (71 %), et chez des personnes âgées entre 20 et 39 ans (représentant 68% de l'ensemble des tests réalisés) quel que soit le sexe.

Chez les femmes, près de la moitié des tests positifs pour l'Ag HBs sont diagnostiqués chez les moins de 30 ans. Chez les hommes, 69 % des tests positifs pour l'Ag HBs sont diagnostiqués chez les sujets âgés de 20 à 39 ans (26, 76).

Le taux de positivité de l'Ag HBs (rapport entre le nombre de tests positifs et l'activité sérologique globale) était égal à 0,85 %.

Il est près de deux fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes (respectivement, 1,1 % vs 0,6 %) et trois fois plus élevé dans les DOM qu'en France métropolitaine (2,1 % vs 0,8 %), notamment à Mayotte (3,3%) et en Guyane (2,7%) (26, 76).

### › Pratiques de dépistage en médecine générale

L'Inpes réalise à intervalles réguliers le Baromètre Santé Médecins généralistes, enquête déclarative décrivant les opinions et les pratiques des médecins libéraux en matière de prévention.

Les pratiques des médecins généralistes en termes de proposition de sérologie de dépistage des hépatites aux patients à risque sont documentées dans le Baromètre Santé MG 2009, enquête téléphonique réalisée entre les mois de novembre 2008 et janvier 2009 auprès de 2083 médecins généralistes de France métropolitaine exerçant une activité libérale (77). Les praticiens interrogés proposent la sérologie VHB prioritairement aux usagers de drogue intraveineuse et nasale : « systématiquement » par 73,1% et « souvent » par 17,9% des médecins généralistes. 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 (61,8%) ainsi qu'aux personnes ayant des comportements sexuels à risque (55,9%). A l'inverse, 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.

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) (77).

### ► Chez les usagers de drogues

L'Observatoire français des drogues et des toxicomanies conduit une enquête nationale biennale, dite « ENa-CAARUD », auprès des usagers accueillis dans les structures de réduction des risques. Cette enquête, exhaustive au sein des CAARUD en France, permet de déterminer le nombre d'usagers qui fréquentent ces structures et leurs caractéristiques, et de suivre les consommations et l'émergence d'éventuels nouveaux phénomènes, pour adapter les réponses des professionnels et des pouvoirs publics aux difficultés de cette population.

Elle a été menée pour la première fois en 2006, en relais de l'enquête PRELUD (Enquête première ligne usagers de drogues), et est répétée à un rythme biennal. Elle a lieu au cours d'une semaine donnée, au mois de novembre, dans l'ensemble des CAARUD français (départements d'outre-mer compris) et interroge chaque personne qui entre en contact avec la structure au moment de l'enquête (78).

Des questions concernant le statut par rapport à l'hépatite B ont été introduites dans la version 2010 d'ENa-CAARUD (79).

Elles font surtout apparaître une méconnaissance de leur situation de la part des usagers. En 2010, parmi les 2 505 usagers ayant répondu à l'enquête dans 112 CAARUD, un sur cinq (21,4%) ne connaît pas son statut vis-à-vis de l'hépatite B et près d'un sur quatre (23,3%) pense n'avoir été ni infecté ni vacciné. Par ailleurs, 5,3% disent avoir été infectés (guéris ou non) et ne sont donc plus candidats à la vaccination (79).

Une quatrième édition d'ENa-CAARUD a eu lieu en 2012 à laquelle 2 905 usagers vus dans 139 CAARUD ont répondu.

En 2012, 12,4 % des usagers déclarent avoir déjà été infectés par l'hépatite B, 74,3 % ne pas l'avoir été et 13,3 % ne pas savoir (80).

La 5ème édition de l'enquête ENa-CAARUD 2015 s'est déroulée en septembre 2015. Toutefois, l'édition 2015 de l'enquête ne comporte pas de question sur l'infection par l'hépatite B, ni sur la vaccination contre le VHB.

### ► En milieu carcéral

Selon l'enquête Prévacar 2010, dans les 145 unités de consultations et de soins ambulatoires (UCSA) ayant participé à l'enquête, si le dépistage des trois virus (VIH, VHC et VHB) est proposé systématiquement à l'entrée en détention par 95 % des unités à l'occasion de la visite médicale systématique, seules 51 % déclarent renouveler la proposition de dépistage des hépatites en cas de refus à l'arrivée (81). Le dépistage du VHB est réalisé dans 85% des cas à l'aide des trois marqueurs (Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc).

Une grande majorité des équipes (96%) déclare proposer la vaccination contre l'hépatite B, le vaccin étant fourni par l'hôpital de rattachement dans 97% des cas. Ces résultats ne préjugent cependant pas de la proportion de personnes effectivement vaccinées (81).

### ► Chez les HSH

Dans l'enquête Presse Gay réalisée en 2004, parmi les répondants qui n'ont pas présenté d'hépatite B et qui ne sont pas vaccinés, 24 % ont fait un test de dépistage de l'hépatite B dans les 12 derniers mois (n=474/1991) (82). Les hommes ayant fait un test de dépistage dans l'année habitent plutôt en Île-de-France, sont plus souvent séropositifs pour le VIH (47 % vs 30 % pour les séronégatifs). Ils ont également plus souvent plus de 10 partenaires (35 % vs 19 %). Les facteurs indépendamment associés au dépistage de l'hépatite B sont ainsi : avoir plus de 10 partenaires

(OR<sub>ajusté</sub>=1,89 ; IC95 % [1,49-2,39]) et être séropositif pour le VIH (OR<sub>ajusté</sub>=2,68 ; IC95 % [1,89-3,80]) (82).

Les données de l'enquête Presse Gay 2011 sur le dépistage des hépatites ne sont pas disponibles.

### 2.4.1 Stade de la maladie au moment du diagnostic

Selon l'InVS, parmi les patients « dépistés récents » des pôles de référence (désormais appelés services experts de lutte contre les hépatites virales), 13% des hommes et 3% des femmes étaient à un stade clinique sévère (cirrhose ou CHC) en 2009 (83).

Par ailleurs, dans les 33 services experts de lutte contre les hépatites virales et les réseaux hépatites volontaires, 3 672 patients naïfs de traitement antiviral ont été nouvellement pris en charge entre 2008 et 2011 pour une hépatite chronique liée au VHB. L'âge médian des patients étaient de 36 ans avec une prédominance masculine (59%) ; 81% étaient nés dans un pays de moyenne (27%) ou de forte (41% en Afrique sub-saharienne et 13% en Asie) endémie vis-à-vis du VHB, ces derniers patients étant les plus jeunes (médiane : 33 ans) (35).

La prise en charge par le service expert intervenait, pour la majorité des patients, la même année ou dans l'année qui suivait la découverte de la positivité de l'Ag HBs. Parmi les 2 565 patients qui rapportaient une seule circonstance de découverte de la séropositivité de l'Ag HBs, la découverte était principalement fortuite (70%), réalisée à l'occasion d'un bilan de santé systématique, lors d'un bilan de grossesse ou d'un don de sang. Le dépistage était réalisé rarement en raison d'un facteur de risque identifié (14% des cas).

La charge virale était  $\leq 2\ 000$  UI /mL chez 58% des patients, le taux d'ALAT était normal chez 72% et l'Ag HBe négatif chez 87%. La charge virale était  $\geq 20\ 000$  UI /mL pour 80% des patients Ag HBe positif et pour 15% des patients Ag HBe négatif. Une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire était diagnostiqué chez 11% des patients, cette proportion étant plus élevée chez les patients co-infectés (VHC 41% ; VHD 32% ; VI H 31%), les patients consommateurs excessifs d'alcool (33%) ou Ag HBe(+) (21%) (35).

Le géotypage du VHB a été réalisé chez 610 patients : les géotypes D (33%), E (27%) et A (26%) étaient prédominants, cette distribution étant le reflet de la distribution des géotypes du VHB dans les zones d'endémicité virale B du pays de naissance.

Une évaluation de la fibrose (par biopsie hépatique, test sanguin ou élastométrie) n'était réalisée que chez 69% des patients au cours des six premiers mois de la prise en charge. Une forme grave d'atteinte hépatique (score METAVIR F3 ou F4 ou CHC) était notée chez 11,4% des patients au moment de la prise en charge. Elle était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (16% versus 5%,  $p<10^{-3}$ ), chez les patients Ag HBe positifs que chez les patients Ag HBe négatifs (21% versus 10%,  $p<10^{-3}$ ), chez les patients ayant une charge virale  $> 20\ 000$  UI/ml (25% versus 7%,  $p<10^{-3}$ ), en cas de prise excessive d'alcool (33% versus 11%,  $p<10^{-3}$ ), et en cas de co-infection VHB-VHD (32% versus 11%,  $p<10^{-3}$ ), VHB-VIH (31% versus 11%,  $p<10^{-3}$ ), ou VHB-VHC (41% versus 11%,  $p<10^{-3}$ ). Un traitement anti-viral était instauré au cours des 6 premiers mois de la prise en charge chez 24% des patients. Cependant, ce traitement était entrepris chez la majorité des patients ayant un Ag HBe positif et/ou une charge virale supérieure à  $20\ 000$  UI/ml et/ou une atteinte hépatique grave lors de la prise en charge (35).

## 2.5 Etat des lieux de la vaccination contre l'hépatite B en France

Les données provenant d'enquêtes en population générale indiquent des couvertures vaccinales élevées : 34,2% des adultes déclaraient avoir reçu une vaccination contre l'hépatite B au cours des dix dernières années dans l'enquête santé protection sociale de 2002 et 32,6% des adultes déclaraient être vaccinés contre l'hépatite B dans l'enquête santé de 2002-2003.

Dans l'enquête KABP (Knowledge, Attitudes, Beliefs and Practices) face au VIH, 47% [IC 95% : 45,9-48,2] des personnes de 18 à 69 ans vivant en France métropolitaine interrogées par téléphone en 2010, déclaraient avoir reçu une vaccination contre l'hépatite B (indépendamment du

nombre de doses reçues) tandis que 9% [IC 95% : 8,4-9,7] déclaraient ignorer le statut vaccinal (84).

Cela témoigne de l'intense activité de vaccination autour des années 90 qui a largement débordé des groupes à risque ciblés par la vaccination.

Toutefois, des données récentes sur la couverture vaccinale (3 doses) des adolescents de 15 ans en classe de 3<sup>ème</sup> indiquent une diminution de la couverture vaccinale passant de 62% en 2000-2001 à 43,1% en 2008-2009 (85).

Dans les populations à risque, l'enquête Coquelicot 2011-2013 indique des taux de couverture vaccinale déclarée de 55,5% (346/647) chez les hommes UD enquêtés à Paris.

Selon le dispositif RECAP (Recueil commun sur les addictions et les prises en charge) mise en œuvre par l'OFDT permettant le recueil continu de données auprès des UD vus en CSAPA, les UD pris en charge au sein de ces structures en 2014 déclarent une vaccination complète contre l'hépatite B pour 54,4 % d'entre eux dans le groupe alcool, 58,2 % dans le groupe cannabis et 59,3 % dans le groupe opiacés, cocaïne et autres produits. Compte tenu du faible taux de réponse à cette question sur la vaccination (respectivement 20,9 %, 34,8 % et 48,8 % selon les groupes alcool, cannabis et autres), il n'est pas possible de fournir des évolutions du taux de couverture vaccinale contre l'hépatite B (<http://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/recap/>). »

Dans l'enquête ENa-CAARUD réalisée en 2010, parmi les 2 505 usagers de drogue ayant répondu à l'enquête, la moitié (50,0%) indique être totalement ou partiellement vaccinée, mais, parmi ces individus, un quart serait totalement vacciné (3 injections, 12,3% du total des usagers), un quart aurait débuté une vaccination (1 à 2 injections, 13,0%), un quart ignorerait le nombre d'injections pratiquées (12,4%) et un dernier quart (12,2%) ne fournit pas de réponse. Au final, un usager sur huit seulement serait vacciné avec certitude (sous l'hypothèse que les réponses sont fiables) (79).

En 2012, parmi les 2 905 usagers de drogue ayant répondu à l'enquête et déclarant ne pas avoir déjà été infectés ou ne le sachant pas, 56,5 % se disent vaccinés contre l'hépatite B, 24,0 % déclarent ne pas l'être et 19,4 % ne pas savoir. Toutefois, seuls 44,2 % des usagers se déclarant vaccinés le sont totalement (3 injections), un tiers a débuté une vaccination (1 à 2 injections, 32,1 %) et 23,7 % ignorent le nombre d'injections pratiquées (80).

L'enquête Prevagay de 2009 indique des taux de couverture de 56,6% (496/876) chez les HSH fréquentant des lieux de convivialité gay tandis que 13,1% (115/876) déclaraient ignorer leur statut vaccinal (37).

Dans l'enquête Presse Gay 2011, 58% des hommes interrogés *via* la presse et des sites Internet communautaires et qui n'ont pas eu d'hépatite B déclaraient être vaccinés (données non publiées, citées dans Rapport Dhumeaux) (6).

Le taux de couverture vaccinale déclarée des personnes de plus de 15 ans reçues dans les Caso est faible, avec 26,9% des patients à jour pour l'hépatite B (24, 29).

Ces enquêtes sont uniquement fondées sur la déclaration des participants.

Dans une étude réalisée dans la maison d'arrêt de Lyon-Corbas entre 2012 et 2014, parmi les 1 777 détenus pour lesquels un bilan biologique était disponible, la présence d'Ac anti-HBs a été détectée chez 809 (45,5%). Dans 775 cas, ces anticorps étaient isolés témoignant, dans la très grande majorité des cas, d'une immunisation vaccinale (correspondant à 35,5% des sujets non infectés) (Chossegros P. Données non publiées).

L'étude ANRS-FORMVAC a indiqué que la mise à disposition gratuite du vaccin dans les Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) associées ou non à une formation sur l'épidémiologie du VHB, ses facteurs de risques et la vaccination permettait d'augmenter de manière significative l'adhésion à la vaccination (de 14,0% à 75,6% (p <0,001) en cas de gratuité et de 17,1% à 85,8% (p <0,001) en cas de gratuité et de formation) et la couverture vaccinale (de 9,4% à 48,8% (p <0,001) en cas de gratuité et de 11,2% à 41,0% (p <0,001) en cas de gratuité et de formation) dans une population d'adultes à risque d'IST consultant les CDAG (86).

Par ailleurs, dans l'enquête Baromètre Santé Médecins Généralistes réalisée par téléphone et Internet, entre novembre 2008 et janvier 2009, auprès d'un échantillon de 2 083 médecins généralistes exerçant une activité libérale, plus de 9 médecins sur 10 (94%) se disaient favorables à la vaccination des adultes à risque (usagers de drogues et personnes originaires des zones d'endémie) (87). Néanmoins, la vaccination contre l'hépatite B n'était pas liée au niveau d'endémicité VHB du pays de naissance, ce qui montre que l'accès à la vaccination de ces populations n'est pas encore optimum à ce jour, du fait d'une stratégie vaccinale insuffisamment précise ou mal connue des médecins (6).

## 2.6 Recommandations étrangères sur le dépistage de l'hépatite B :

Dans la plupart des pays de faible prévalence autres que la France, seul le dépistage chez les femmes enceintes et les donneurs de sang est obligatoire.

Aux Etats-Unis, les Centers for disease control and prevention (CDC) d'Atlanta, en revanche, recommandent un dépistage ciblé chez les personnes à haut risque d'infection par le VHB, incluant tous les individus nés dans un pays où la prévalence de l'Ag HBs est  $\geq 2\%$ , indépendamment de leur antécédent de vaccination, les personnes nées aux Etats-Unis et non vaccinées comme les enfants dont les parents sont nés dans une région de prévalence élevée ( $\geq 8\%$ ), les usagers de drogues par voie injectable, les HSH, l'entourage familial et les partenaires sexuels des individus porteurs de l'antigène HBs, les enfants nés d'une mère porteuse de l'Ag HBs, les femmes enceintes préférentiellement au cours du premier trimestre de la grossesse, les patients sous hémodialyse, les individus avec des anomalies des transaminases d'origine inconnue, les immunodéprimés et les personnes séropositives pour le VIH ainsi que les personnes nécessitant un traitement immunosuppresseur en vue d'une transplantation d'organe, ou pour la prise en charge d'une pathologie rhumatologique ou gastroentérologique, susceptibles d'avoir un risque de réactivation virale (88-90).

Les CDC recommandent également le dépistage de l'infection virale B chez les donneurs de sang, d'organe ou de tissus, chez les professionnels ou personnes exposés au sang ou aux fluides corporels.

Par ailleurs, l'Association américaine d'étude sur les maladies hépatiques (AASDL) préconise également de dépister les personnes avec de multiples partenaires sexuels ou avec des antécédents d'IST, les personnes incarcérées ainsi que les personnes avec une infection par le virus de l'hépatite C (89).

L'Institut de Médecine américain, l'US Preventive Services Task Force (USPSTF) et l'Académie américaine des médecins de famille (American Academy of Family Physicians) sont également en faveur du dépistage de l'hépatite B uniquement chez les personnes à haut risque d'infection par le VHB telles que celles identifiées par le CDC (91-94).

En Europe, l'Union internationale contre les infections sexuellement transmissibles (International Union against sexually transmitted infections) recommande uniquement le dépistage des individus à haut risque en cas de prévalence du portage de l'hépatite B inférieure à 1%, c'est-à-dire des patients originaires de zone de haute endémie, des HSH, des travailleurs du sexe, des personnes hétérosexuelles avec des partenaires multiples, des usagers de drogues intraveineux, des patients séropositifs au VIH, des victimes de viols et des partenaires sexuels de sujets porteurs de l'Ag HBs ou des sujets appartenant à un des groupes à risque mentionnés (recommandation grade II a, B). Un dépistage de tous les patients porteurs du VIH, spécialement lors de l'instauration d'un traitement anti-rétroviral est également recommandé ainsi que chez les patients débutant un traitement par immunomodulateurs ou chimiothérapie (95).

Des recommandations italiennes sur des populations particulières, notamment des personnes particulièrement vulnérables et à risque d'exclusion sociale comme les migrants, les personnes incarcérées, et les usagers de drogues par voie intraveineuse ont été émises par plusieurs sociétés

savantes dont l'Association italienne d'étude sur le foie (Italian Association for the Study of the Liver, Italian Society of Infectious and Tropical Diseases, Italian Federation Department's Operators and Addiction Services, Italian Prison Medicine and Healthcare Society) (96).

Il y est préconisé un dépistage systématique du VHB et du VHC chez les personnes originaires d'une zone de haute endémie pour le VHB (Asie, Europe de l'Est, Afrique) et des personnes originaires d'une zone de haute endémie pour le VHC (Egypte, Europe centrale et Pakistan). Pour l'hépatite B, la recherche des marqueurs sériques de l'Ag HBs et des Ac anti-HBs est préconisée.

Un dépistage systématique de toutes les femmes enceintes est également recommandé indépendamment de leur pays d'origine.

Les individus Ag HBs positifs doivent faire l'objet d'un dépistage des co-infections, telles que le virus de l'hépatite delta (VHD) et du VIH en raison de modes de transmission communs.

Chez les usages de drogues par voie intraveineuse ou nasale, il est recommandé un dépistage des hépatites B et C, et du VIH et de l'hépatite delta ainsi que de l'hépatite A.

Chez toutes les personnes détenues, un dépistage est également recommandé pour les hépatites B et C, à leur entrée et régulièrement durant leur séjour, ainsi qu'un dépistage des co-infections (VIH, VHA, VHD) chez les sujets porteurs de l'Ag HBs) (96).

En Allemagne, des recommandations préconisent le dépistage de l'Ag HBs et des anticorps anti-VHC dans certains groupes de populations à risque (97, 98).

Le dépistage de l'hépatite B est ainsi recommandé en particulier chez les personnes originaires d'une zone de forte endémie, les partenaires sexuels et l'entourage familial vivant sous le même toit qu'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs, le personnel médical, les personnes accueillies dans les institutions psychiatriques, les HSH, les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires différents, les toxicomanes utilisant ou ayant des antécédents d'usage de drogues par voie intraveineuse, les patients dialysés, les personnes séropositives pour le VIH et /ou pour le VHC, les receveurs de greffe ou transplantation d'organes, les personnes devant être traitées ou sous traitement par immunosuppresseurs ou chimiothérapie.

Un dépistage systématique de l'Ag HBs est recommandé chez toutes les femmes enceintes et chez les enfants nés de mère Ag HBs positif.

Le dépistage est également recommandé pour les dons de sang, tissu, de sperme ou d'organe.

Au Royaume-Uni, le NICE préconise un dépistage de l'hépatite B et C en soins primaires (structures de médecine générale, infirmières, centres d'accueil des migrants) chez les adultes et enfants à haut risque d'infection, particulièrement chez les personnes originaires de zone de moyenne et de forte endémie et chez les usages de drogues et les personnes ayant des antécédents d'usage de drogues. Il préconise un dépistage de l'hépatite B et du VIH chez les HSH. Un dépistage de l'hépatite B et C des personnes détenues (prisons, services d'immigration) est également préconisé à l'entrée en détention et pendant leur séjour en détention. Le dépistage doit être également proposé à toutes les personnes fréquentant les centres de prise en charge des toxicomanies et les centres spécialisés dans la prise en charge des IST et les maladies de l'appareil génito-urinaire (99).

La British HIV Association (BHIVA) préconise chez les personnes séropositives pour le VIH un dépistage de l'immunité contre l'hépatite A, l'hépatite B par l'Ag HBs et l'Ac anti-HBc et l'hépatite C par les Ac anti-VHC ainsi qu'un dépistage des anticorps dirigés contre l'hépatite delta chez les personnes porteuses de l'Ag HBs (100).

### 3. Stratégie de dépistage de l'hépatite B : la place des tests rapides d'orientation diagnostique

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

#### 3.1 Recommandations existantes

La recherche documentaire initiale a porté sur la période de janvier 2010 à septembre 2015. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'à mai 2016.

Ont été recherchés les recommandations et avis concernant le dépistage de l'hépatite B et en particulier les TROD publiés entre 2010 et 2016 dans les bases de données bibliographiques Medline et Pascal ou sur les sites internet des institutions ou sociétés savantes de différents pays.

L'annexe 2 présente les algorithmes de recherches utilisés dans les bases de données bibliographiques et indique la liste des sites Internet consultés pour cette étude.

A l'issue de la consultation des bases de données Medline et Pascal et après exclusion des doublons, 136 références ont été identifiées dont 50 références concernaient des recommandations/conférences de consensus sur le dépistage et 86 concernaient des recommandations/conférences de consensus sur l'hépatite B en général. Aucune n'a été identifiée portant spécifiquement sur les tests rapides d'orientation diagnostique.

L'ensemble de ces références ont fait l'objet d'une lecture à partir du titre et des abstracts par un chef de projet.

Seules les références jugées pertinentes concernant les recommandations de dépistage de l'hépatite B ont été lues [31] et seules les recommandations mentionnant les TROD de l'infection VHB ou les nouveaux modes de prélèvement pour le dépistage de l'hépatite B et jugées pertinentes par rapport aux questions d'évaluation ont été retenues.

A l'issue de cette revue de la littérature, aucune recommandation précisant la place des tests rapides d'orientation diagnostique dans la stratégie de dépistage de l'infection par le VHB n'a été identifiée. Les recommandations sur le dépistage de l'infection par le VHB publiées par les institutions nationales d'évaluation ou sociétés savantes dans les principaux pays occidentaux (États-Unis, Canada, Australie, Grande-Bretagne et autres pays d'Europe de l'Ouest) portent sur les tests biologiques de dépistage et la détermination des populations à cibler par le dépistage. Aucune n'aborde la question spécifique des TROD VHB.

En décembre 2012, le NICE a émis des recommandations sur les différents moyens de promouvoir et d'offrir un accès au dépistage aux personnes à risque d'infection par les hépatites B et C (99).

Cette recommandation n'aborde pas spécifiquement les TROD. Même si le prélèvement veineux reste la méthode de prélèvement de référence, elle reconnaît que les tests sur sang total séché présentent une haute sensibilité et spécificité et peuvent être utiles dans certaines circonstances particulières où les individus présentent un accès veineux difficile, ont une phobie des seringues, ou dans les lieux où le matériel et l'expertise nécessaires au prélèvement sanguin ne sont pas disponibles (par exemple dans les services spécialisés pour usagers de drogues ou dans les prisons). Elle reconnaît également l'intérêt des tests sur prélèvement salivaire qui peuvent être mieux acceptés par certains individus en raison de leur caractère non invasif. Toutefois, un prélèvement sanguin reste toujours nécessaire afin de confirmer tout résultat positif et de réaliser une PCR pour l'hépatite C.

Concernant le dépistage, le NICE souligne en particulier :

- la nécessité pour les médecins généralistes ou les infirmières de proposer un dépistage des hépatites B et C chez les individus à haut risque d'infection, particulièrement les personnes provenant de zone à moyenne ou forte prévalence, les usagers de drogue, les homosexuels masculins. Ce dépistage doit être annuel en cas de persistance du risque (Recommandation 4). Les médecins généralistes ou les infirmières doivent également proposer la vaccination contre l'hépatite B chez les individus testés négatifs pour le VHB et qui restent à haut risque d'infection.

- l'intérêt de la mise en œuvre d'un dépistage systématique des hépatites B et C et, le cas échéant, d'une vaccination contre l'hépatite B à l'entrée et durant le séjour dans les prisons, les services d'immigration ainsi que dans les services d'accueil aux usagers de drogues et pour les personnes à risque d'infection fréquentant les cliniques de santé sexuelle (Recommandation 5, 6 et 7). Dans ces derniers, ainsi que dans les prisons, l'utilisation de tests sur goutte de sang séché dits « tests buvards » est recommandée pour les individus ayant un abord veineux difficile.

Les recommandations du NICE mentionnent également la nécessité d'étendre les programmes pilotes en cours dans lesquels les pharmaciens d'officine ont pu proposer des prélèvements de sang total à partir de papiers buvards, notamment pour les pharmaciens impliqués dans des programmes d'échanges de seringues, en raison de l'absence de preuve suffisante pour recommander ce service à l'ensemble de la profession des pharmaciens d'officine (99).

En France, le rapport Dhumeaux (6) émet une recommandation particulière sur les TROD : la recommandation 5 sur le dépistage préconise en effet de s'assurer que « les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) développés pour les infections virales B et C favorisent le dépistage des populations qui ne fréquentent pas les structures médicales classiques. Une formation des intervenants non professionnels de santé qui proposeront ces tests est indispensable, afin que le dépistage soit accepté et soit suivi d'une prise en charge adaptée. ». Dans un article présentant ces recommandations, il est indiqué qu'afin d'atteindre au mieux les populations ciblées, des actions communautaires de dépistage doivent être encouragées en particulier ceux incluant les TROD (101).

Le rapport Morlat reconnaît la place des TROD VIH dans l'offre de dépistage notamment communautaire. « Un intérêt de l'usage des TROD est de pouvoir atteindre des populations qui ne se dépistent pas ou pas assez souvent, notamment en les mettant en œuvre lors de démarches de dépistage délocalisé (39). Ces stratégies sont utilisées par les associations de lutte contre le Sida dans une logique de dépistage communautaire. Les expériences de AIDES et du Kiosque montrent une utilisation par des populations très exposées, mais aussi une attraction pour des personnes à risque moins souvent testées » (102, 103). Le groupe d'experts considère que le développement de ces stratégies est très intéressant et souhaite, si des tests à résultat rapide combinés VIH-hépatites sont mis au point, que ceux-ci puissent contribuer à élargir l'offre de dépistage délocalisé ».

Le rapport fait également état « d'autres formes d'utilisation :

– par les CDAG lors de campagnes de dépistage délocalisé, mais aussi au sein même de certains centres (situations d'urgence et offre complémentaire). Du fait des moindres sensibilité et spécificité de ces tests, il convient que ces structures dédiées favorisent le dépistage classique. S'ils pratiquent des TROD, ces actes visent à être complémentaires et ne doivent pas induire une diminution significative de la pratique des tests les plus fiables (39).

Au moins une étude montre notamment que lorsqu'un, ou plusieurs dépistages classiques sont simultanés au TROD, de nombreux usagers ne reviennent pas chercher l'ensemble de leurs résultats ; près de 23 % dans l'étude réalisée à l'hôpital Saint-Antoine – et des témoignages de responsables de certaines unités consultés font état de résultats de dépistages d'autres IST non rendus (104) ;

– aux urgences du fait de la rapidité des résultats et de sa bonne accessibilité ;

– par les médecins généralistes : le développement des TROD en cabinet de médecine générale fait partie du plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010/2014 (action T18) (105). Très peu d'expérimentations concluantes ont été menées en pratique de ville. Il semble que l'encouragement par une rémunération spécifique, le financement de l'achat du dispositif utilisé et du temps passé à sa mise en œuvre, soit un élément positif comme cela a été montré en Guyane. »

## 3.2 Performances diagnostiques des tests rapides d'orientation diagnostique disponibles en France

### 3.2.1 Etat des lieux du marché des TROD hépatite B

Le marché des TROD de l'infection VHB était inexistant en France avant 2012.

La revue de la littérature a porté sur tous les TROD de l'infection VHB ayant obtenu le marquage CE par un organisme notifié depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2012, à savoir les quatre dispositifs suivants : **Vikia® HBs Ag** (Biomérieux, France), **DRW-HBs Ag® V2.0 assay** (Diagnostics for the Real World™, USA) **Toyo HBs Ag test®** (Turklab, Turquie) et **First response® HBs Ag** (Premier Medical Corporation Ltd, Inde). Ces quatre tests permettent la détection de l'Ag de surface HBs.

A la date de publication de ce rapport, un seul TROD détectant les autres marqueurs de l'hépatite virale B a obtenu le marquage CE. Il s'agit du test Toyo Ac Anti-HBs (HBsAb) RAPID TEST, qui est marqué CE mais qui n'est pas encore commercialisé en France.

A la date de ce rapport, aucun TROD détectant les Ac anti-HBc n'a obtenu le marquage CE en raison de performances insuffisantes.

Il n'existe pas de test combiné pour les trois marqueurs.

A la date de ce rapport, aucun test rapide combiné (ou Multiplex) (combinaison VIH, VHC, VHB) n'a obtenu le marquage CE.

**Tableau 2 : Caractéristiques des trousse à rapides d'orientation diagnostique (Ag HBs) ayant obtenu le marquage CE**

Nom du test	Fabricant / distributeur	Principe	Anti-gènes utilisés	Matrices	Délai lecture résultats (en minutes)
<b>Vikia® HBs Ag</b>	Biomérieux, France / Biomérieux, France	Immunochromatographie à flux latéral	Ag HBs	Sérum, plasma, <b>sang total (capillaire)</b>	15-30 (< 60 minutes)
<b>DRW-HBsAg® V2.0 assay</b>	Diagnostics for the Real World™, USA / Oxoid-Thermo-Fisher	Immunochromatographie à flux latéral	Ag HBs	Sérum, plasma (citrate, EDTA ou héparine)	30 (< 35 minutes)
<b>Toyo HBs Ag test®</b>	Turklab, Turquie / -	Immunochromatographie à flux latéral	Ag HBs	Sérum, plasma, <b>sang total (capillaire)</b>	5-15
<b>First response® HBs Ag</b>	Premier Medical Corporation Ltd, Inde / Nephrotek, France	Immunochromatographie à flux latéral	Ag HBs	Sérum, plasma (citrate, EDTA ou héparine) <b>sang total (capillaire)</b>	20 (<30 minutes)

L'ensemble des quatre tests permettant la détection de l'Ag de surface HBs sont des tests par immunochromatographie à flux latéral.

Seuls les tests Vikia® HBs Ag et Toyo HBs Ag ont été développés sur sérum, plasma et sur sang total. Aucun test n'a été développé sur salive. Le test DRW-HBs Ag ne dispose quant à lui pas d'un marquage CE sur sang total et ne peut donc être utilisé que sur sérum et plasma.

Par ailleurs, seul le test **Vikia® HBs Ag** (Biomérieux, France) est disponible et commercialisé en France depuis juin 2012. Le **Toyo HBs Ag test®** (Turkclab, Turquie), bien que disposant du marquage CE pour une utilisation sur sang total depuis 2008, n'est pas distribué en France à l'heure actuelle. Une nouvelle version de ce test est attendue par le distributeur français Nephrotek. Par ailleurs, il n'est pas prévu que le **DRW-HBsAg® V2.0 assay** (Diagnostics for the Real World™, USA) soit commercialisé en France. Le test **First response® HBs Ag** (Premier Medical Corporation Ltd, Inde) sera bientôt commercialisé par le distributeur français Nephrotek.

### 3.2.2 Principales sources de données

Les données de performance présentées dans ce chapitre sont issues de quatre sources principales : les performances affichées par les fabricants, les évaluations réalisées en France par l'équipe de l'hôpital Saint-Antoine (étude Optiscreen), par le Centre national de référence des hépatites B, C et delta et l'ANSM ainsi qu'une revue de la littérature.

### 3.2.3 Méthode de sélection de la littérature

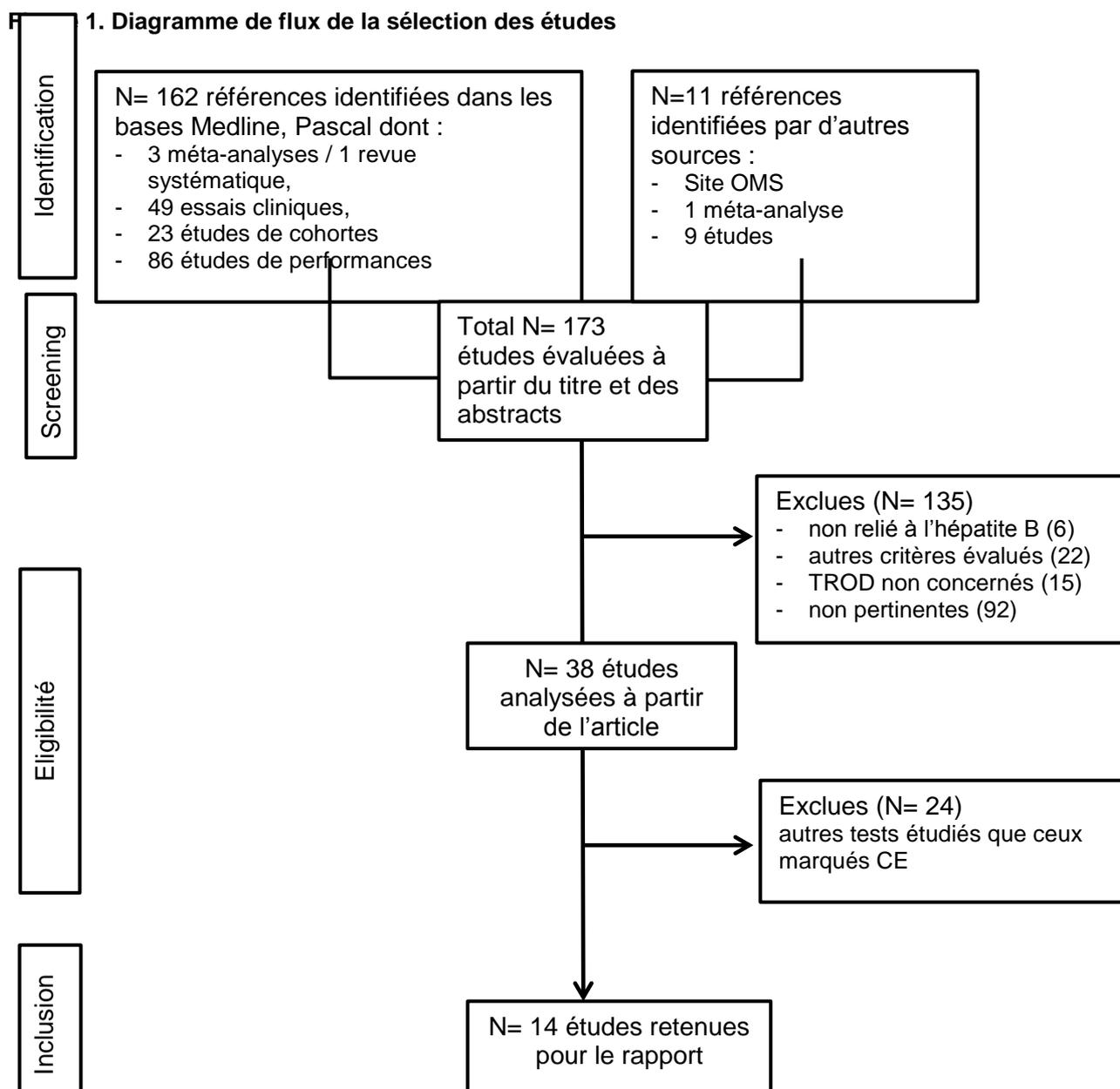
La revue de la littérature a porté sur les tests ayant obtenu le marquage CE par un organisme notifié depuis 2012. Elle a eu pour objectif d'évaluer les performances analytiques et cliniques de l'ensemble des tests disponibles.

La stratégie documentaire couvre la période janvier 2010 / mai 2016.

Ont été recherchés les rapports d'évaluation technologique ainsi que l'ensemble des études portant sur les tests rapides de dépistage de l'hépatite B, quels que soient leur design et leur méthodologie indépendamment de leur effectif, lieu de réalisation, et du pays d'origine du test. Seules les publications en langue française, anglaise, italienne et espagnole ont été recherchées. La stratégie de recherche bibliographique est décrite en annexe 2 du rapport.

A l'issue de la consultation de 2 bases de données Medline et Pascal et après exclusion des doublons, 162 références ont été identifiées dont 4 concernaient des méta-analyses / revues systématiques, 49 des essais cliniques, 23 des études de cohorte et 86 références portaient sur les performances des tests. L'ensemble de ces références ont fait l'objet d'une lecture à partir du titre et des abstracts par un chef de projet.

La sélection des articles est détaillée dans la figure ci-après. Seules les publications concernant les TROD ayant reçu le marquage CE ont été retenues.



Parmi les publications retenues, les performances sont présentées en fonction de l'origine des données.

### 3.2.4 Performances affichées par les fabricants

Les données de performances des TROD affichées par les fabricants dans le cadre de la procédure de marquage CE ont été obtenues en effectuant la revue des notices d'utilisation des TROD (fournies par les fabricants) et de la littérature.

Les principales performances affichées par les fabricants des TROD marqués CE sont présentées dans le Tableau 3, ci-dessous.

Tableau 3 : Performances des TROD (hors séroconversion) marqués CE, selon les études réalisées par les fabricants

Nom du test	Population	Génotype	Référence standard	Matrice	Performances annoncées		Résultats ininterprétables ou douteux	Références
					Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)		
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	1950 échantillons dont 1528 négatifs et 422 positifs	N.D.	EIA (non précisé)	Plasma ou serum	99,05% [97,55 – 99,64]	99,80% [99,41 – 99,93]	Absence de test invalide*	Notice fabricant (marquage CE)
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	1800 échantillons dont 1428 négatifs et 372 positifs	N.D.	EIA (non précisé)	<b>Sang total veineux</b>	98,92% [97,22 – 99,59]	99,79% [99,37 – 99,93]	Absence de test invalide	Notice fabricant (marquage CE)
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	419 échantillons Ag HBs positifs présentant différents tableaux cliniques	N.D.	EIA (non précisé)	sérum n=412	97,85% [95,96– 99,01] à t + 15 min  98,33% [96,59 – 99,33] à t + 30 min			Notice fabricant (marquage CE)
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	1000 échantillons de donneurs de sang	-	EIA (non précisé)	Sérum n=999	-	99,90% [99,44 – 100,00]	Aucun rapporté	Notice fabricant (marquage CE)
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	200 échantillons de sujets hospitalisés présentant des signes d'hépatite	-	EIA (non précisé)	sérum	-	99,50% [97,25 – 99,99]	Aucun rapporté	Notice fabricant (marquage CE)
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	208 échantillons de femmes enceintes	-	EIA (non précisé)	Sérum n=208	-	100,00% [98,24 – 100,00]	Absence de test invalide	Notice fabricant (marquage CE)
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	307 patients potentiellement interférents	-	EIA (non précisé)	Sérum n=208		98,35% [97,67– 99,92] à t + 15 min	Absence de test invalide	Notice fabricant (marquage CE)

Nom du test	Population	Génotype	Référence standard	Matrice	Performances annoncées		Résultats ininterprétables ou douteux	Références
					Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)		
						98,70% [96,70– 99,64] à t + 30 min		
<b>DRW-HBsAg® V2.0 assay</b> (Diagnostics for the Real World™, USA)	126 échantillons (en Chine)	B C	EIA (Hepanostika HBsAg Ultra; BioMerieux)	plasma (citrate) n=126	100,0% [100 – 100]	-	Absence de test invalide	Lin <i>et al.</i> , 2008 (106)
	186 échantillons (Chine)	B C	EIA (Hepanostika HBsAg Ultra; BioMerieux)	plasma n=186	99,46%		Absence de test invalide	
	88 échantillons positifs et 92 échantillons de dons de sang (en Guinée)	E	EIA (Hepanostika HBsAg Ultra; BioMerieux)	plasma n=180	96,66%		Absence de test invalide	
	498 échantillons de donneurs de sang négatifs	-	EIA (Hepanostika HBsAg Ultra; BioMerieux)	plasma n=498	-	98,8% [97,8 – 99,8]	Absence de test invalide	
	485 échantillons de donneurs de sang (Chine)	-	EIA (Hepanostika HBsAg Ultra; BioMerieux)	plasma n=485	-	99,18% [98,37 – 99,98]	Absence de test invalide	
	399 échantillons de donneurs de sang (Guinée)	-	EIA (Hepanostika HBsAg)	plasma n=399	-	100,0% [100,0 – 100,0]	Absence de test invalide	

Nom du test	Population	Génotype	Référence standard	Matrice	Performances annoncées		Résultats ininterprétables ou douteux	Références
					Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)		
			Ultra; BioMerieux)					
<b>DRW-HBsAg® V2.0 assay</b> (Diagnostics for the Real World™, USA)	409 échantillons Ag HBs positifs	A1, A2, B, C, D, E et F	EIA (test non précisé)	sérum, plasma (n=409)	99,3% [97,9 – 99,8]		-	Notice fabricant (marquage CE)
<b>DRW-HBsAg® V2.0 assay</b>	2126 échantillons dont :	-	EIA (non précisé)	sérum et plasma	-	99,1% [98,6 – 99,4]	-	Notice fabricant (marquage CE)
(Diagnostics for the Real World™, USA)	- 1470 échantillons de donneurs de sang	-	EIA (non précisé)	sérum et plasma	-	1454/ 1462 soit 99,5%	-	
	- 223 échantillons de femmes enceintes	-	EIA (non précisé)	sérum et plasma	-	223/223 soit 100%	-	Notice fabricant (marquage CE)
	- 250 échantillons hospitalisés et sélectionnés au hasard	-	EIA (non précisé)	sérum et plasma	-	229/230 soit 99,6%	-	Notice fabricant (marquage CE)
	- 203 échantillons potentiellement interférents	-	EIA (non précisé)	sérum et plasma	-	201/203 soit 99,0%	-	Notice fabricant (marquage CE)
<b>Toyo HBs Ag test®</b> (Turklab, Turquie)	420 Ag HBs positifs présentant différents tableaux cliniques (aigue ou chronique)	N.D.	EIA (non précisé)	sérum	100%		-	Notice fabricant (marquage CE)

Nom du test	Population	Génotype	Référence standard	Matrice	Performances annoncées		Résultats ininterprétables ou douteux	Références
					Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)		
<b>Toyo HBs Ag test®</b> (Turklab, Turquie)	1054 échantillons de donneurs de sang	-	EIA (non précisé)	Sérum	100%		-	Notice fabricant (marquage CE)
<b>Toyo HBs Ag test®</b> (Turklab, Turquie)	250 sujets hospitalisés	-	EIA (non précisé)	Sérum	100%		-	Notice fabricant (marquage CE)
<b>Toyo HBs Ag test®</b> (Turklab, Turquie)	276 échantillons de femmes enceintes	-	EIA (non précisé)	Sérum	100%		-	Notice fabricant (marquage CE)
<b>Toyo HBs Ag test®</b> (Turklab, Turquie)	180 échantillons avec substances interférentes (bilirubine, lipide, hémoglobine, triglycérides, facteur rhumatoïde)	-	EIA (non précisé)	Sérum	100%		-	Notice fabricant (marquage CE)
<b>First response® HBs Ag</b> (Premier Medical Corporation Ltd, Inde)	400 échantillons positifs	N.D.			100%			Notice fabricant (marquage CE)
	1000 dons de sang	-			100%			Notice fabricant (marquage CE)
	242 échantillons négatifs	-		sérum		100%		Notice fabricant (marquage CE)

Nom du test	Population	Génotype	Référence standard	Matrice	Performances annoncées		Résultats ininterprétables ou douteux	Références
					Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)		
	200 échantillons dont 98 infectés par l'hépatite B	N.D.	ELISA	sérum	98,98%	100%		Notice fabricant (marquage CE)
	210 échantillons de femmes enceintes négatives	-	ELISA	sérum		100%		Notice fabricant (marquage CE)
	105 échantillons potentiellement interférents : 35 VIH +, 35 VHC +, 35 Syphilis +	-		sérum		100%		

N.D. non déterminé

- Sensibilité analytique

La sensibilité analytique du test Vikia® Ag HBs a été évaluée sur la base des résultats obtenus avec le standard OMS, cette performance correspond à la dernière dilution conduisant une interprétation positive du test. La sensibilité analytique a été jugée de 1 UI/ml à 15 minutes et de 0,5UI/ml à 30 minutes.

La sensibilité analytique revendiquée dans la notice actuelle est inférieure ou égale à 2UI/ml.

Un contrôle de la sensibilité analytique a été réalisé par l'ANSM en octobre 2013. Il n'a pas montré de non-conformité.

- Sensibilité sur panels de séroconversion :

Concernant le test Vikia® Ag HBs, sa sensibilité en cas de séroconversion a été testée sur 34 échantillons de plasma issus de panels commerciaux provenant de personnes en cours de séroconversion suite à une infection par le VHB. La notice fabricant indique que « les résultats observés sont jugés satisfaisants quel que soit le type d'échantillon considéré : tous les écarts de précocité observés entre le test Vikia et les tests EIA commerciaux usuels concernent des échantillons de séroconversion de faible titre en anticorps non détectables par le test Vikia au regard de sa sensibilité analytique ». La notice d'utilisation ne précise cependant pas les délais moyens de détection de la séroconversion.

Concernant le test DRW-HBs Ag, 30 panels de séroconversion commerciaux ont été soumis au test. La notice fabricant indique que « le temps de détection a été plus court avec le test rapide pour au moins un test sur deux panels, équivalent pour 25 panels et plus long (à un intervalle de prélèvement près) pour 3 panels ».

Dans la publication de Lin *et al.*, 2008 (106), la sensibilité du test DRW-HBsAg® en cas de séroconversion a été testée sur 8 échantillons de plasma issus de panels commerciaux provenant de personnes en cours de séroconversion suite à une infection par le VHB. Le temps de détection par rapport à la méthode de référence EIA n'y est cependant pas présenté. Seuls les résultats comparés à un autre test rapide (Determine) figurent dans la publication et indiquent que le test DRW HBs Ag détecte en moyenne 6,1 jours plus tôt ( $\pm 1.9$  jours) que le test Determine (étendue [3-8],  $P = 0.0078$ ).

- Interférences :

Concernant le test Vikia® Ag HBs, 307 échantillons de statut HBs négatif issus de patients dont le statut physio-pathologique est susceptible d'interférer avec le test Vikia® Ag HBs dont 211 échantillons VIH ont été testés. Un test sur 10 a été positif chez un patient avec des anticorps anti-VHA et 3/211 patients avec des anticorps anti-VIH.

### **3.2.5 Performances mesurées par l'étude « Optiscreen B » réalisée par l'équipe de Saint-Antoine**

L'équipe de l'Hôpital Saint-Antoine a mené une étude multicentrique intitulée « Optiscreen B » dont l'objectif était de documenter l'intérêt de l'utilisation d'algorithmes et de tests rapides pour la prise en charge et la prévention de l'hépatite B (107). Les autres objectifs secondaires étaient de préciser les performances des tests rapides VHB, de détailler les caractéristiques médicales des personnes dépistées, de décrire les pratiques actuelles du dépistage et les occasions manquées et de réaliser l'évaluation médico-économique des différentes stratégies de dépistage.

Cette étude a été conduite auprès d'individus consultant dans un des 10 centres de soins primaires parisiens participants et âgés de 18 ans ou plus, aptes à répondre à un questionnaire de suivi par téléphone, avec ou sans affiliation de régime de sécurité sociale ou privées de liberté.

Le dépistage a été effectué par sérologie complète (Elisa) et par TROD, accompagné d'un questionnaire patient sur les risques d'exposition au VHB et d'un questionnaire médecin sur les pratiques de dépistage.

3 TRODs ont été testés sur sang total prélevé par ponction veineuse : 2 tests portant sur la détection de l'antigène HBs (Vikia® Ag HBs de Biomérieux et Determine® d'Alere) et un test combiné détectant l'Ag HBs et les Ac anti-HBs (QuickProfile® de Lumiquick).

Seul le test Vikia® Ag HBs a reçu le marquage CE. Les résultats des autres TRODs sont donc présentés uniquement à titre informatif.

Au total, 4000 individus ayant signé un consentement éclairé, et consultant dans un des 10 centres participants, ont été inclus entre septembre 2010 et août 2011. L'analyse a porté sur 3929 patients. L'âge moyen était de 33 ans [25-45] et 55,9% étaient de sexe masculin (108).

Parmi les 3929 patients analysés,

- 43,8% étaient originaires d'un pays de moyenne ou de forte endémie,
- 29,4% avaient voyagés en zone de haute endémie,
- 20,5% y avaient reçu des soins, 62,0% avaient un antécédent d'opération chirurgicale,
- 45,7% avaient eu plus d'un partenaire sexuel au cours des 12 derniers mois,
- 43,4% avaient un piercing
- 12,1% n'avaient aucune couverture sociale,
- 10,6% étaient des hommes ayant de rapports avec des hommes,
- et 0,6% étaient des usagers de drogues intraveineuses.

Sur les 3929 patients testés, 85 (2,2%) étaient séropositifs pour l'Ag HBs, 528 (13,4%) avaient une infection VHB guérie, 131 (3,3%) avaient des anticorps anti-HBc isolés, 1710 (43,5%) étaient vaccinés et 1475 (37,5%) étaient non immunisés. La plupart des patients provenant d'un pays de forte endémie (58,4%) avaient soit une sérologie Ag HBs positive soit une infection à VHB antérieure (108).

La spécificité des tests était excellente à partir du sang total, variant de 99,7% à 100% selon le test. La sensibilité clinique des tests était très bonne, bien qu'inférieure à 100%, respectivement de 96,5%, 93,6% et 90,5% pour les tests Vikia® HBs Ag, Determine®, QuickProfile®.

Les trois tests remplissaient les critères minimaux de non-infériorité définis a priori avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% pour la sensibilité et la spécificité respectivement de 89,0% et 99,8% pour Vikia® HBs Ag, de 80,7% et 99,8% pour Determine® et de 80,8% et 99,5% pour QuickProfile®

Selon les auteurs, les TROD Vikia® HBs Ag et Determine® sont donc équivalents, mais Quickprofile est inférieur pour la détection de l'Ag HBs (108).

Les faux positifs étaient rares (N=2 avec le test Vikia® HBs Ag, 0 avec le test Determine®, et 10 avec le QuickProfile®).

Ces TROD ne doivent donc pas être considérés comme des tests diagnostiques mais bien des tests d'orientation diagnostique.

Un total de 14 faux négatifs ont été rapportés : 3 avec le test Vikia® HBs Ag, 3 avec le test Determine®, et 8 avec le QuickProfile®. L'examen des faux négatifs (patients non détectés par les TROD) indique que ces patients présentaient un titre d'Ag HBs et/ou une charge virale VHB faibles et qu'ils étaient au stade de portage chronique inactif. L'impact des faux négatifs n'a donc pas été préjudiciable.

Les discordances inter-lecteurs étaient extrêmement rares [0,15-0,36 %]: aucune n'a été rapportée pour Vikia® HBs Ag (Kappa=1,00), 4 pour Determine® (Kappa=0,95) et 3 pour QuickProfile® (Kappa=0,98) (108).

Tableau 4 : Performances des TROD marqués CE, d'après l'étude Optiscreen B (108)

Nom du test	Population (n=)	Référence standard*	Performances retrouvées				Résultats ininterprétables**
			Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative	
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	3928	Elisa si +, quantification EIA + PCR	96,5%	99,9%	97,6%	99,9%	6 tests dont un restant indéterminé par 2 nouvelles tentatives
<b>Determine®</b> (Alere, USA)	2472***	Elisa si +, quantification EIA + PCR	93,6%	100,0%	100,0	100,0%	5 indéterminés
<b>QuickProfile®</b> (Lumipoint, USA)	3922	Elisa si +, quantification EIA + PCR	90,5%	99,7%	88,4%	99,8%	11 indéterminés

\* EIA, en cas de positivité : HBsAg quantification (ARCHITECT HBsAg EIA) & HBV DNA quantification quantitative PCR assay (COBAS Taq-man 48 HBV)

\*\* Dans l'analyse, les échantillons avec résultats ininterprétables ont été re-testés à deux reprises pour obtenir un résultat valide. Les résultats avec un test valide et un test indéterminé ont été considérés comme confirmés.

\*\*\* Le test Determine n'était pas disponible en début d'étude.

Selon les conclusions des auteurs, les tests Vikia® HBs Ag et Determine® ont des performances similaires et apparaissent fiables, robustes et faciles à utiliser. Les spécificités sont excellentes comprises entre 99,7 et 100% et les sensibilités sont bonnes mais imparfaites. Par ailleurs, les moindres performances diagnostiques du test Quick Profile sont reconnues.

Enfin, le défaut de sensibilité constaté est le plus souvent sans impact clinique. Les faux négatifs retrouvés étaient essentiellement des patients à titre Ag HBs et charge virale faibles. Ils étaient au stade de portage chronique inactif.

Concernant l'analyse des Ac anti-HBs, la sensibilité du test combiné QuickProfile® est faible (58,5%) mais la spécificité est en revanche bonne (97,8%). Ce test est associé à une bonne valeur prédictive positive (97,1%) mais à une mauvaise valeur prédictive négative (64,9%). Un total de 36 faux positifs et de 872 faux négatifs (soit 23%) ont été identifiés. Le test n'est donc pas interprétable s'il est négatif. La non-infériorité n'a pas été démontrée (108).

Les résultats de cette étude ont été présentés au groupe de travail de la HAS.

### 3.2.6 Performances mesurées par une étude du Centre national de référence des hépatites B, C et delta

Une étude sur les performances du test DRW-HBs Ag V2.0 a été réalisée par le CNR des hépatites B,C et delta à la demande du fabricant (109).

Cette étude avait pour objectif d'évaluer les caractéristiques d'utilisation et les performances cliniques de ce test ayant reçu le marquage CE dans des populations variées, incluant des individus Ag HBs négatifs (n=335), des patients avec une hépatite B chronique (n=203), des patients avec une hépatite aiguë sévère d'origine inconnue (n=408) et des femmes enceintes avec un statut sérologique inconnu (n=802).

Les matrices étudiées étaient le sérum et le plasma uniquement.

La limite inférieure de détection du test, évaluée à partir de 21 échantillons de patients infectés avec les génotypes A à E, variait en fonction du génotype viral de  $0,30 \pm 0,07$  pour le génotype C à  $0,97 \pm 0,26$  UI/mL pour le génotype E (Abbott Architect HbS Ag assay = standard).

Le test s'est révélé positif chez 100% [IC95% : 98,1 – 100,0] des 203 patients atteints d'une hépatite B chronique (génotype A, n =49 ; B, n= 18 ; C, n=23 ; D, n=65 et E, n=48), chez 96,3% [IC95% : 81,7 – 99,3] des patients avec une hépatite aiguë sévère Ag HBs positifs (1/27 test négatif chez un individu de génotype D et une charge virale à  $4,5 \text{ Log}_{10}$  IU/mL), et chez 95,2% [IC95% : 77,3 – 99,1] des femmes enceintes Ag HBs positifs (un test négatif chez une femme avec une charge virale indétectable) (109).

Sa spécificité était de 98,8% [IC95% : 96,9 – 99,5] chez les individus Ag HBs négatifs (incluant des profils sérologiques variés comme des patients avec une infection à VHB résolue, patients VHC ou VIH positifs, et séronégatifs pour le VHB, VHC et le VIH), de 98,7% [IC95% : 96,9 – 99,4] chez les patients avec une hépatite aiguë sévère Ag HBs négatifs et de 97,8% [IC95% : 96,6 – 98,7] chez les femmes enceintes (109).

Au total, les auteurs ont conclu que le test DRW-HBsAg version 2.0 est un test simple, rapide et très sensible pour la détection de l'Ag HBs dans des populations à haut et faible risque d'infections à VHB. La sensibilité varie de 92,6% à 100% et la spécificité de 99,5% à 100% comparé à un test EIA.

### **3.2.7 Performances issues de la revue de la littérature**

#### **3.2.7.1. Description des études retenues**

L'ensemble des études retenues (N= 7) sont des études de cohorte ou des études transversales ; aucun essai clinique randomisé n'a été identifié (45, 110-115).

Seules trois études (110, 111, 113) ont été réalisées chez des individus dont le statut vis-à-vis de l'infection virale B était inconnu, situation proche de la pratique.

Parmi les études identifiées, seules deux faisaient état d'un recrutement consécutif des individus testés visant à limiter les biais de sélection (111, 113).

#### **3.2.7.2. Performances globales**

Les populations étudiées et les résultats sont synthétisés par test et matrice et selon les études dans le tableau 5.

Tableau 5 : Performances cliniques (hors séroconversion) des TROD marqués CE, selon la revue de la littérature (études indépendantes)

Nom du test	Population	Géno-type	Matrice	Référence standard	Performances	annoncées	Résultats ininterprétables	Références
					Sensibilité [IC95%]	Spécificité [IC95%]		
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	489 sujets inclus dans le cadre du Programme PRO-LIFICA (Prevention of Liver fibrosis and Cancer in Africa)	N.D.	Sang total capillaire n=476	AxSYM HBs Ag ELISA (Abott, USA) sur <b>sang total capillaire</b> recueilli sur papiers buvards	90,0% [79,5 – 96,2]	99,8% [98,7 – 100,0]	1 résultat indéterminé rapporté pour Vikia® Ag HBs 12 buvards perdus exclus 1 désaccord de lecture de Vikia exclus	Njai <i>et al.</i> , 2015 (110)
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	838 patients consécutifs issus d'une cohorte ghanéenne de patients séropositifs VIH avec un statut Ag HBs inconnu.	E (n=82) A (n=4)	Sérum	Architect HBsAg (Abbott Diagnostics), Murex version 3 (Abbott Diagnostics), Liaison HBsAg Ultra (Diasorin)	70,7% [63,2 – 78,3]	100,0% [100,0 – 100,0]	3 résultats invalides après deux essais et analysés comme négatifs pour Vikia® Ag HBs	Geretti <i>et al.</i> , 2010 (111)
	2 panels d'individus (Cologne, Coleman) avec Ag HBs mutant		Sérum	Architect HBsAg (Abbott Diagnostics), Murex version 3 (Abbott Diagnostics), Liaison HBsAg Ultra (Diasorin)	81.8% (18/22) Cologne 60% (6/10) Coleman			
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	93 échantillons issus de professionnels de santé volontaires	N.D.	Sérum n=93	Chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA)	17/17 100%	76/76 100%	Un test +/- positif	Birguel <i>et al.</i> , 2011 (112)
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	1276 échantillons de femmes enceintes consécutives	E (n=119) D (n=1)	Sérum N= 1267	immunoassay test (ETI-MAK-4, Diasorin) et si +, neutralisation (Diaso-	259/259 100%	1017/1017 100%	Non rapporté pour Vikia Ag HBs	Ducancelle <i>et al.</i> , 2013 (113)

Nom du test	Population	Géno-type	Matrice	Référence standard	Performances	annoncées	Résultats ininterprétables	Références
					Sensibilité [IC95%]	Spécificité [IC95%]		
France)	tives sans signes cliniques ou biologiques d'hépatite virale avec un statut Ag HBs inconnu.			rin,)				
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	50 échantillons cliniques Ag HBs + muté + 20 échantillons Ag HBs négatifs	D (n=13) A (n=13) B (n=5) C (n=3) E (n=2) F (n=1)	Plasma	ARCHITECT HBsAg Qualitative® assay (Abbott)	50/50 100%	20/20 100%		Hirzel <i>et al.</i> , 2015 (114)
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	68 échantillons cliniques (55 spécimens avec Ag HBs muté, 6 spécimens avec polymérase mutée et 7 spécimens avec variant de l'Ag HBs)	A (n=18) B (n=7) C (n=4) D (n=28) E (n=11)	Sérum	EIA (Architect HBsAg QT assay) + PCR	100%		6 échantillons de génotype D étaient toutefois faiblement positifs pour VIKIA probablement en relation avec la faible concentration d'Ag HBs	Servant-Delmas <i>et al.</i> , 2015 (45)
<b>DRW-HBsAg® V2.0 assay</b> (Diagnostics for the Real World™, USA)					98,5%			
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	Panel de référence (n=393)	N.D.	Sérum n=393	EIA (Ag HBs One Radim et ETI-MAK-4 Diasorin)	98,06 % [93,16 – 99,76]	100,00 % [98,74 – 100,00]		Medina Cruz <i>et al.</i> , 2015 (115)

Nom du test	Population	Géno- type	Matrice	Référence standard	Performances	annoncées	Résultats ininterpré- tables	Références
					Sensibilité [IC95%]	Spécificité [IC95%]		
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)	Echantillons issus de populations brésiliennes incluant des cas suspects d'hépatite virale (Groupe I, n=371), des individus vivant dans des zones défavorisées mais à faible risque d'hépatite B (Groupe II, n=881), et des individus très vulnérables (Groupe III, n=251)		Sérum (n=1503 dont 371 GI, 881 GII, 251 GIII)	EIA (Ag HBs One Radim)	93,82 % [89,21 – 96,87]  G I : 95,81 % [91,54 – 98,30]  G II : 60,00 % [14,67 – 94,73]  G III : 66,67 % [22,27 – 95,67]	99,92 % [99,58 – 100,00]  G I : 100,00 % [98,21 – 100,00]  G II : 99,89 % [99,37 – 100,00]  G III : 100,00 % [98,51 – 100,00]		
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)			Sang total (n=1268 dont 108 GI, 767 GII, 393 GIII)	EIA (Ag HBs One Radim)	59,46%  G I : 64,29% G II : - * G III : 66,67%	99,92%  G I : 100,00% G II : 99,87% G III : 100,00%		
<b>Vikia® HBs Ag</b> (Biomérieux, France)			Salive (n=502 dont 185 GI, 160 GII, 157 GIII)	EIA (Ag HBs One Radim)	6,82%  G I : 7,31 % G II : - * G III : - *	98,31%  G I : 98,06 % G II : 96,84 % G III : 100,00%		

\* vrai positif égal à 0

- Sensibilité analytique

Depuis 1998, l'Organisation mondiale de la santé a implanté un programme pour l'évaluation des performances et des caractéristiques opérationnelles de tests de détection de l'Ag HBs (Updated on July 19 2007). L'évaluation de 10 tests<sup>9</sup> rapides conduite entre septembre et novembre 1999 puis entre janvier et mai 2001 a été rapportée dans un premier rapport (116). Toutefois, aucun des tests rapides testés ne disposent d'un marquage CE.

Le Consortium International pour la sécurité sanguine (ICBS) a également réalisé des évaluations des performances analytiques de tests de détection de l'Ag HBs (117). Sur les 19 tests rapides testés, la sensibilité analytique était faible (>1 UI/ml) et variait de 1,7–2,3 UI/ml. Treize tests n'ont détecté aucune des séries de dilution à 4UI/ml et 5 des ces 13 tests ont révélé des difficultés à détecter des concentrations d'Ag HBs autour des 20UI/ml dans le panel clinique de l'ICBS. La sensibilité clinique des 19 tests variait quant à elle de 94,52% à 98,63%. Toutefois, aucun des 19 tests rapides testés<sup>10</sup> ne disposent d'un marquage CE (118).

- Sensibilité sur panels de séroconversion :

Dans l'étude de Geretti *et al.* (111), un panel de séroconversion a été testé comprenant des échantillons collectés prospectivement à partir de donneurs avec une infection hépatite B aigue, aux jours 0 (premier échantillonnage), 36 et 43.

Les niveaux de performance des 3 tests de référence étaient tous similaires, tandis que les tests rapides restaient négatifs jusqu'au jour 43 après le premier échantillonnage.

La plus faible concentration mesurée (comme mesurée par le test Architect assay) conduisant à une réactivité pour le test Vikia variait de 1,5 à 3 UI/ml.

- Interférences :

Non renseignée

### 3.2.7.3. Méta-analyses

Quatre revues systématiques avec dans trois cas une méta-analyse des données de performances des TROD des marqueurs de l'infection à VHB sur différentes matrices ont été identifiées.

- Revue systématique de Ghosh *et al.*, 2015 (119).

La revue systématique, portant sur les différentes méthodes de détection des marqueurs de l'infection à VHB à partir de la base de données bibliographiques Medline, a conduit à évaluer, sur une période de 10 ans (2005-2015), toutes les études publiées en langue anglaise, quel que soit leur design.

Cette revue ne précise pas l'évaluation méthodologique et la qualité des études retenues.

Sur les 770 articles identifiés dans la base Medline, 247 ont été considérés pour analyse. La lecture des articles a conduit à l'exclusion de 175 articles dont 33 n'étaient pas des études originales, 66 étudiaient la résistance au traitement ou le cas particulier des mutants, 10 portaient sur des méthodes non microbiologiques, 30 articles portaient sur la détection en cas de co-infection, 2 articles n'étaient pas disponibles en version intégrale, 9 n'étaient pas des études réalisées chez l'homme, 5 étaient des doublons et 20 n'étaient pas rédigés en langue anglaise.

Au total, 72 études étaient éligibles et 2 portaient sur les tests rapides à savoir :

<sup>9</sup>ADVANCED QUALITY® One Step HBsAg Test (Bionike Inc.), Determine® HBsAg (Abbott Laboratories), Doublecheck® HBsAg Antigen (Orgenics), Genelabs Diagnostics Rapid HBsAg Test (Genelabs Diagnostics Pte Ltd.), HEPACARD (J.Mitra & Co. Ltd.), ImmunoComb® II HBsAg 90' (Orgenics), SERODIA® -HBs.PA (Fujirebio Inc.), Uni-Gold® HBsAg (Trinity Biotech plc), GENEDIA® HBsAg Rapid Device (Green Cross Life Science Corp), HEP B STAT-PAK ULTRA FAST (Chembio Diagnostic Systems Inc.).

<sup>10</sup> HBsAg Dipstick One Step HBsAg Test for the detection of HBsAg in serum or plasma, SD BioLine HBsAg (One Step HBsAg Test), Assure HBsAg Rapid Test, Acon HBsAg One Step Diagnostic Test Strip, One Step Bioline Hepatitis B Surface Antigen Test Strip, Determine HBsAg, i+LAB HBsAG Test, One Step HBsAg Dipstick Test, Hepacard One Step Rapid Visual Test, Quick HBsAg Test, HepaScan HBsAg Cassette Type / HepaScan HBsAg Strip Type, Diagnostic Test HBsAg Cas-sette Format, HBsAg (WB), HEP-CHECK-1 (Mini Clip HBsAg), HEP-CHECK-1-STRIP (HBsAg), Hepatitis B Antigen (HBsAg) Cassette, HBsAg Line Test Device, Hep-alert-B One step HBsAg Card Test, Quick Chaser HBsAg.

- L'étude de Njai *et al.* évaluant les performances des tests Determine, Vikia et Espline comparés à un test ELISA et déjà développée dans le rapport (110) pour le test Vikia ;
- ainsi que l'étude de Maity *et al.* évaluant les performances de trois tests commercialisés par J Mitra & Co.Pvt Ltd, SPAN Diagnostics Ltd., Standard Diagnostics mais ne disposant pas du marquage CE et de ce fait non développée dans le rapport (120).

Les auteurs concluent que les tests rapides sont utiles et fiables dans un objectif de dépistage, en particulier dans des conditions de ressources limitées.

- Méta-analyse de Shivkumar *et al.*, 2012 (121).

La revue systématique, réalisée par 2 relecteurs indépendants à partir de 4 bases de données bibliographiques (PubMed, Biosis, Web of science, Embase), a conduit à évaluer, sur la période 1980-2010, toutes les études réalisées dans le monde chez des sujets de plus de 18 ans, sans restriction de langue, et quel que soit le design de ces études (études transversales, cas-témoins, ou évaluations sur panels de sérum).

L'évaluation méthodologique et la qualité des études publiées ont été analysées grâce à l'outil QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) (122) et à l'aide de la grille de lecture STARD (Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies) (123).

Les analyses permettant d'établir les performances poolées ont été réalisées à partir d'un modèle bayésien hiérarchique permettant de tenir compte de la corrélation intra et inter études et du fait que les références standards ne permettent pas de classer parfaitement le statut vis-à-vis de l'infection à VHB selon les recommandations des CDC (124). Afin d'être conservateur, il a été formulé les hypothèses selon lesquelles la sensibilité et la spécificité des tests standards variaient de 90% à 100%.

Sur les 214 articles identifiés et les 7 articles supplémentaires identifiés sur la base de la bibliographie des articles analysés, 145 ont été considérés pour analyse. Parmi les 90 exclus, 46 n'étudiaient en fait pas l'hépatite B, 36 portant sur d'autres critères que les performances, 8 n'étaient pas pertinents. Par ailleurs, la lecture des articles a conduit à l'exclusion de 38 articles supplémentaires dont 23 n'étudiaient en fait pas les tests rapides, 4 étaient des revues ou des articles d'opinion, 11 n'était pas des études de performances.

Au total, 17 études étaient éligibles.

Les performances poolées ont été détaillées selon trois sous-groupes : les tests rapides détectant les Ag HBs, les tests rapides détectant les Ac anti-HBs, et les tests rapides détectant les Ag HBs e+. Parmi les tests analysés, seul le Determine (Alere, USA) disposait de suffisamment de données pour établir ses propres performances poolées. Pour les autres tests (incluant le test DRW Ag HBs), les performances poolées ont été établies pour l'ensemble des TROD testés.

**Tableau 6. Performances des TROD par matrice, d'après la méta-analyse de Shivkumar *et al.*, 2012 (121)**

Nom des tests considérés	Matrice	Performances	poolées
		Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)
<b>Antigen HBs Tests</b> - Dainascreen test - Serodia test - Hybritech test <b>- DRW test</b> - Virucheck test - Hexagon test - Cypress test - Hepacard test	sérum ou plasma	94,7 % [93,7 – 95,6]*	99,4 % [99,2 – 99,6]*
		94,8% [90,1 - 98,2]**	99,5% [99,1 - 99,9]**

Nom des tests considérés	Matrice	Performances	poolées
		Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)
- Genedia test - Daewoong test - SD test - Asan test - One Check test - Accurate test - Acon test - Atlas test - Intec test - Blue Cross test - DIMA test et Cortez test			
<b>- Détermine Ag HBs</b>	sérum ou plasma	97,6% [96,3 - 98,6]* 98,2 % [94,7 - 99,9] **	99,7% [99,2 - 99,9]* 99,9 % [99,3 - 100,0]**
<b>Ag HBs e+</b> - Binax test (Ag HBs/Ag HBe)	sérum ou plasma et sang total	97,0 % [95,6 - 98,0] * 95,5% [88,9 - 99,4]**	99,7 % [99,5 - 99,9]* 99,8% [99,3 - 100,0]**
<b>Antibody anti-HBs Test</b> - Genedia test - Daewoong test - Asan test - SD	sérum ou plasma	92,7 % [89,7 - 95,0] * 93,2% [85,1 - 98,5]**	87,4% [83,5 - 90,7]* 93,1% [81,9 - 99,9]**

\*Référence standard parfaite

\*\* Référence standard imparfaite

Il n'a pu être établi les performances poolées individualisées que du test Détermine® HBs Ag (Alere, USA). Bien que la méta-analyse révèle les très bonnes performances de ce test (Sp : 99,7% ; Se : 97,6%), celui-ci ne dispose pas du marquage CE, et ne peut donc être utilisé sur le territoire français en dehors d'expérimentations.

Ainsi, malgré la qualité de la méta-analyse, celle-ci présente un intérêt limité dans le contexte français et dans le cadre des présents travaux d'évaluation.

Selon les conclusions des auteurs, les tests Détermine® HBs Ag et Binax HBs HBe Ag ont de hautes performances tandis que les tests Ac antiHBs ont des performances imparfaites qui nécessitent d'être améliorées avant que ces tests ne puissent être recommandés dans les pratiques de dépistage (de première ligne).

Par ailleurs, cette méta-analyse a fait l'objet de critiques concernant l'absence d'évaluation de l'hétérogénéité (degré de variabilité des résultats entre les études) et de ses sources potentielles (125).

- Méta-analyse de Khuroo *et al.*, 2014 (125).

La revue systématique, réalisée par 2 relecteurs indépendants à partir de 5 bases de données bibliographiques (PubMed, Embase, Cinahl, PsycInfo, Cochrane Central Register of Controlled Trials), a conduit à évaluer toutes les études réalisées dans le monde (période non précisée) chez des sujets de plus de 18 ans, publiées à la fois en abstract et en article, quels que soient le design de ces études (études transversales, cas-témoins, ou évaluations sur panels de sérum) et leur site

de réalisation (laboratoire ou non), indépendamment de leur taille d'échantillon, de leur lieu de réalisation, de la langue de publication et du pays d'origine du test. Les études provenant de la notice d'utilisation ou conduites par le fabricant n'ont pas été incluses.

L'évaluation méthodologique et la qualité des études publiées ont été analysées grâce à l'outil QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) (122) et à l'aide de la grille de lecture STARD (Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies) (123).

Les analyses permettant d'établir les performances poolées ont été réalisées à partir d'un modèle bivarié de régression à effets aléatoires.

Sur les 290 articles identifiés dans les bases et les 14 articles supplémentaires identifiés à travers d'autres sources (notamment bibliographie des articles analysés), 304 ont été considérés pour analyse. Après exclusion des doublons ( $n=137$ ), 135 références supplémentaires ont été exclues à partir de la relecture de l'abstract et du titre, dont 76 n'étudiaient en fait pas l'hépatite B, 39 portaient sur d'autres critères que les performances, 20 n'étaient pas pertinentes. Par ailleurs, la lecture des articles a conduit à l'exclusion de 2 doublons et de 3 articles supplémentaires dont 2 ne présentaient pas les tableaux de contingence (2x2) nécessaires et un échantillon re-testé.

Au total, 27 études étaient éligibles.

Les performances poolées ont été établies pour l'ensemble des 49 TROD testés et détaillées selon les noms commerciaux pour 12 TROD étudiés.

Dans cette méta-analyse, une hétérogénéité substantielle des résultats entre les études a été observée lors du calcul de la sensibilité ( $I^2=83\%$ ), et de la spécificité ( $I^2=83\%$ ).

Les sources d'hétérogénéité ont été explorées et trois facteurs (lieu de l'étude, référence standard, et score de qualité des études) apparaissent les plus fortement associés à l'hétérogénéité constatée.

Tableau 7. Performances des TROD par matrice, d'après la méta-analyse de Khuroo *et al.*, 2014 (125)

Nom des tests considérés	Matrice	Performances		I <sup>2</sup>	p
		Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)		
Antigen HBs Tests *	sérum	96,0% [94,6– 97,1]	99,2% [98,9 – 99,4]	83%	0,000
Sous groupe SDP**	sérum	96,2% [94,1 - 97,6]	99,2% [98,6 - 99,5]	84%	0,000
Sous groupe Diana. test	sérum	99,6% [97,5 - 99,9]	99,8% [98,6 - 100,0]	0%	0,881
Sous groupe Viru. test	sérum	90,3% [63,9 - 98,0]	97,1% [95,2 - 97,3]	82%	0,018
Sous groupe Quick. test	sérum	91,8% [47,7- 99,3]	99,0 % [96,5 - 99,7]	92%	0,000
Sous groupe Genedia test	sérum	96,0% [89,0 - 98,6]	94,4% [97,5 - 99,8]	69%	0,020
Sous groupe Determine test	sérum	96,7% [95,3 - 97,7]	99,7% [98,6 - 99,9]	0%	0,537
Sous groupe Hepacard test	sérum	93,0% [72,5 - 98,5]	99,2% [97,8 - 99,7]	91%	0,000
Sous groupe Serodia test	sérum	96,7% [91,1 - 98,9]	99,7% [98,2 – 100,0]	36%	0,210
Sous groupe BinaxNOW test	sérum	97,9% [85,4 - 99,7]	99,7% [97,8 - 100,0]	77%	0,014
Sous groupe SD test	sérum	93,9% [54,7 - 99,5]	99,2% [96,2 - 99,8]	91%	0,000
Sous groupe Acon test	sérum	97,9% [95,3 - 99,1]	99,4% [97,3 - 99,9]	0%	0,684
Sous groupe Cortez test	sérum	90,3% [19,2 - 99,7]	98,5% [94,9 - 99,6]	91%	0,001
Sous groupe Cypress	sérum	96,4% [94,6 - 97,1]	98,5% [98,9 - 99,9]	0%	0,592

\* incluant Hybritch Test, Dianascreen test, Simplired test, Dipstick test, Virucheck test, Quickchaser test, Determine test, Serodia test, BinaxNOW test, GWHB test, **DRW test**, Hexagon test, Cypress test, Hepacard test, Genedia test, Dae-woong test, SD test, Asan test, One Check test, Accurate test, Quickprofile test, **Vikia test**, Doublecheck test, HEP B Stat-Pak test, Immunocomb II test, Rapid test, Unigold test, Acon test, Atlas test, Intec test, Blue Cross test, DIMA test, Assure test, Bionline test, Cassette test, Equipar test, Ag HBs (WB), Hep-Alert-B, HepaScan, Hep-Check-1 Miniclip, Hep-Check-1 Strip, i + LAB, Line test, Newmarket, QuickChaser, QuickTest et Cortez test.

\*\* SDP: incluant 37 tests avec une seule source de données poolés dans une analyse en sous-groupe

Les performances poolées individualisées de 5 tests avec plus de 3 sources de données (tests Determine, Hepacard, Genedia, BinaxNOW, et SD) indiquent une forte hétérogénéité (I<sup>2</sup> = 59%, 75%, 42, 66%, 73% respectivement). Cette hétérogénéité disparaît en ne sélectionnant que les études menées dans les pays développés et reste substantielle dans les études menées dans le pays en voie de développement. Seules les estimations de performances du Test Determine sont concordantes et indiquent une sensibilité (98,0% IC95% [95,1–99,2] vs. 96,7% [95,1–97,8] respectivement) et spécificité (98,9% IC95% [92,1– 99,9] vs. 99,6 [97,0–99,9] respectivement) élevées dans les pays développés et les pays en voie de développement (125).

Selon les conclusions des auteurs, les résultats de la méta-analyse indiquent des performances élevées des TROD Ag HBs avec toutefois une sensibilité très variable pour chacun des tests va-

riant de 43,5% à 99,8%. Les performances sont meilleures dans les études menées dans les pays développés que dans les pays en voie de développement.

Les tests Determine® HBs Ag et Binax HBs HBe Ag ont des performances statistiquement plus élevées que l'ensemble des autres TROD testés.

- Méta-analyse de Hwang *et al.*, 2008 (126)

Une troisième méta-analyse visant à déterminer les performances des tests rapides Ag HBs a été identifiée sur la base de la bibliographie des articles analysés. Elle constitue en fait la première réalisée. Toutefois ; celle-ci est en langue coréenne ce qui explique qu'elle n'ait pas été identifiée dans la recherche bibliographique compte tenu de la stratégie de recherche adoptée.

L'abstract, disponible en anglais, fait état d'une revue systématique menée dans la base de données PubMed. Deux investigateurs ont évalué la qualité méthodologique des rapports de publications selon la grille de lecture STARD (Standards for reporting of diagnostic accuracy studies) (123). A l'issue d'un test d'hétérogénéité, une sensibilité et spécificité poolée ont été obtenues.

Un total de 38 études a été sélectionné à partir de 10 publications. Les scores de qualité variaient de 3 à 13 (médiane, 8). Le coefficient Kappa était bon (0,85). La méta-analyse des 38 études révélait une hétérogénéité. Quand 33 études de meilleure qualité ont été retenues à partir de 7 publications, la sensibilité poolée et la spécificité poolée étaient de 98,07% [IC 95% : 97,67 - 98,47%] et de 99,56% [IC 95% : 99,21 – 99,91%], respectivement. Avec une prévalence de 5%, la VPP et la VPN prédite était 92,14% et de 99,90%, respectivement.

Les tests identifiés dans les publications retenues pour ce travail ne comprennent cependant aucun test marqué CE.

Par ailleurs, cette méta-analyse a fait l'objet de critiques concernant les méthodes statistiques employées imprécises supposant une référence standard parfaite (121).

### Conclusion

Les deux méta-analyses de Shivkumar *et al.*, 2012 et Khuroo *et al.*, 2014 n'ont permis d'établir les performances spécifiques à l'issue d'une analyse poolée que pour un seul test c'est-à-dire le test Determine™ dans la première et de 5 tests Determine™, Hepacard, Genedia, BinaxNow, et SD dans la seconde. Aucun de ces tests ne dispose de marquage CE, ils ne sont donc pas commercialisés en France à l'heure actuelle. Ceci limite donc la portée informative de ces méta-analyses dans le cadre des présents travaux d'évaluation.

### 3.2.8 Synthèse

Malgré l'existence de nombreux tests rapides de détection des marqueurs de l'infection virale B au niveau international, seuls 4 tests, tous dirigés contre l'Ag HBs bénéficient du marquage CE, dont un seul est commercialisé à l'heure actuelle sur le marché français (Vikia® HBs Ag, Biomérieux, France).

La littérature sur les performances de ces tests est très peu abondante (cf. tableau 9) puisque outre les études réalisées dans le cadre du marquage CE par les fabricants, il n'existe que trois études indépendantes des fabricants, l'étude Optiscreen B de Bottero *et al.*, 2013 (107), l'étude de Njai *et al.*, 2015 (110) et l'étude de Medina Cruz *et al.*, 2015 (115), ayant évalué notamment le test Vikia HBs Ag sur sang total. Elles mettent toutefois en évidence des performances satisfaisantes pour ce test en termes de sensibilité variant de 90,0% à 96,5%, à l'exception de l'étude de Medina Cruz *et al.*, 2015, et une excellente spécificité variant de 99,8% à 99,9% sur sang total.

Il convient cependant de noter que leurs performances sont plus faibles sur sang total que sur des échantillons sériques ou plasmatiques.

De manière générale, les études académiques/institutionnelles indépendantes des fabricants ont retrouvées de moins bons résultats que les études menées par les fabricants.

Les données sur les performances en phase de séroconversion sont limitées.

De même, très peu de données permettent de renseigner l'influence de la variété des souches virales, de la co-infection avec le VIH ou encore de virus mutants sur les performances des tests.

**Tableau 8 : Synthèse des performances sur les matrices d'intérêt des tests rapides d'orientation diagnostique marqués CE à partir des seules études indépendantes**

Matrices d'intérêt	Nom du test	Référence standard	Performances annoncées		Références
			Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)	
Sang total	Vikia® Ag HBs (Biomérieux, France)	Elisa si +, quantification EIA + PCR	96,5%	99,9%	Bottero <i>et al.</i> , 2013 (107)
	Vikia® Ag HBs (Biomérieux, France)	AxSYMHBs Ag ELISA	90,0% [79,5 – 96,2]	99,8% [98,7 – 100,0]	Njai <i>et al.</i> , 2015 (110)
	Vikia® Ag HBs (Biomérieux, France)	EIA (Ag HBs One Radim)	59,46%	99,92%	Medina Cruz <i>et al.</i> , 2015 (115)
Sérum	DRW Ag HBs	Elisa (Abbott Architect HbS Ag assay)	100% [98,1 – 100,0]	98,8% [96,9 – 99,5]	Chevaliez <i>et al.</i> , 2014 (109)
			96,3% [81,7 – 99,3]	98,7% [96,9 – 99,4]	
			95,2% [77,3 – 99,1]	97,8% [96,6 – 98,7]	
Sérum	Vikia® Ag HBs (Biomérieux, France)	Elisa (Architect HBsAg, Murex version 3, Liaison HBsAg Ultra)	70,7% [63,2 – 78,3]	100,0% [100,0 – 100,0]	Geretti <i>et al.</i> , 2010 (111)
	Vikia® Ag HBs (Biomérieux, France)	Chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA)	100%	100%	Birguel <i>et al.</i> , 2011 (112)
	Vikia® Ag HBs (Biomérieux, France)	immunoassay test (ETI-MAK-4,) et si +, neutralisation	100%	100%	Ducancelle <i>et al.</i> , 2013 (113)
	Vikia® Ag HBs (Biomérieux, France)	EIA (Ag HBs One Radim et ETI-MAK-4 Diasorin)	93,82 % [89,21 -96,87]	99,92 % [99,58 – 100,00]	Medina Cruz <i>et al.</i> , 2015 (115)
Plasma	Vikia® Ag HBs (Biomérieux, France)	Elisa (ARCHITECT HBsAg Qualitative® assay)	100%	100%	Hirzel <i>et al.</i> , 2015 (114)
Salive	Vikia® Ag HBs (Biomérieux, France)	EIA (Ag HBs One Radim)	6,82%	98,31%	Medina Cruz <i>et al.</i> , 2015 (115)

### 3.3 Efficacité clinique des tests rapides d'orientation diagnostiques du VHB

La recherche de la littérature a également été menée afin d'évaluer les bénéfices de l'utilisation de ces tests dans le cadre de la stratégie globale de dépistage de l'infection par le VHB et de déterminer si ce mode de dépistage est associé à une amélioration de la précocité du diagnostic et/ou à une influence sur l'entrée dans le système de soin et la mise sous traitement. Les études retenues sont celles s'étant intéressées à différents critères tels que le taux d'acceptation du TROD, le taux de réception des résultats du TROD et du test de confirmation diagnostique, la proportion de sujets ayant bénéficié de conseils post-test, le délai de notification des résultats du TROD, l'accès à une prise en charge médicale en cas de test positif et son délai, la part d'infections par le VHB nouvellement diagnostiquées, le retard au diagnostic ou encore les éventuels changements de pratiques à risque.

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier d'études portant sur ces critères permettant de documenter l'efficacité clinique spécifique des TROD VHB à l'exception de l'étude Optiscreen II.

#### ► Efficacité clinique des TROD VHB :

L'étude Optiscreen II est une étude randomisée, multicentrique et prospective réalisée en France en 2012. Son objectif était d'évaluer, dans une population éligible au dépistage, l'efficacité en pratique des TROD VHB sur le lien vers le soin et la prise en charge thérapeutique ou préventive (vaccination contre l'hépatite B) des personnes dépistées.

Les résultats définitifs présentés au congrès de l'EASL en 2014 et publiés en mars 2016 ont été présentés au groupe de travail de la HAS (127, 128).

Les sujets éligibles au dépistage de l'hépatite B selon les recommandations françaises identifiant les personnes ayant une indication à la vaccination et les recommandations américaines encadrant la pratique de dépistage, ont été randomisés en 2 groupes :

Groupe 1 : Dépistage par sérologie standard (incluant la recherche par tests ELISA de l'Ag HBs, des Ac anti-HBs et des Ac anti-HBc) avec rendu des résultats par mail ou sur le site de collecte dans les 7 à 14 jours suivant le dépistage ;

Groupe 2 : Dépistage par TROD (incluant la recherche de l'Ag HBs par le test Vikia Ag HBs, Biomérieux, et la recherche des Ac anti-HBs par le test QuickProfile, Lumiquick) ainsi qu'une sérologie confirmatoire par tests ELISA avec rendu immédiat des résultats des TROD et rendus des résultats des sérologies Elisa selon les modalités habituelles.

Au total, 1 000 sujets ayant une couverture par l'assurance maladie et éligibles au dépistage ont été inclus dans 5 centres (CDAG, CPAM, PASS, Consultation Voyage)/ 1 centre de suivi (Hôpital St Antoine).

Parmi eux, huit sujets ont été dépistés Ag HBs positif : 2 dans le groupe ELISA + TROD et 6 dans le groupe ELISA, conduisant à une prévalence de l'Ag HBs positif de 0,8% (IC 95% : [0,3 – 1,6]).

Parmi les sujets ayant eu besoin d'une orientation vers le soin (n=409), 20 (4,9%) ont été effectivement inscrits dans une démarche appropriée de prise en charge thérapeutique ou préventive, sans différence entre les groupes (5,7% dans le groupe ELISA vs 4,1% dans le groupe ELISA + TROD, p=0,5). Deux sur huit patients dépistés Ag HBs positif ont bénéficié d'une visite médicale de suivi (1/6 dans le groupe ELISA et 1/2 dans le groupe ELISA + TROD) et 18/401 (4,5%) des sujets non immunisés ont débuté une vaccination contre l'hépatite B (11/205 dans le groupe ELISA et 7/196 dans le groupe ELISA + TROD).

L'étude n'a donc pas permis de mettre en évidence une différence de prise en charge thérapeutique ou préventive entre les patients dépistés par sérologie standard et les patients dépistés par TROD (p=0,5). L'étude ne permettait pas d'évaluer l'impact des TROD AgHBs sur le lien vers le soin chez les sujets infectés compte tenu du faible nombre de patients concernés (n=8).

Les résultats des tests n'ont pas été obtenus chez 4,7% des participants, et parmi les individus inclus dans des centres où les résultats n'étaient pas adressés par courrier (n=428), le taux de non rendus des résultats était significativement plus élevé dans le groupe ELISA (14,6% vs 7,4%, p=0,02).

### ► Efficacité clinique du dépistage combiné par TROD VIH, VHC et VHB

Sur le territoire français, des études sont actuellement en cours et permettent de renseigner la faisabilité, l'acceptabilité et l'impact sur la prise en charge d'une offre globale de dépistage VIH/VHC/VHB par TROD dans différents lieux et au sein de différentes populations.

- Etude ANRS Cube :

Le Kiosque Info Sida et Toxicomanie a mis en place depuis mars 2014 l'étude CUBE, réalisée sous l'égide de l'ANRS, dont l'objectif est notamment d'évaluer l'acceptabilité d'une offre globale de dépistage rapide VIH/VHC/VHB et d'une offre de vaccination contre l'hépatite B, en milieu associatif, médicalisé, communautaire, auprès de 3 publics prioritaires au sein de 3 sites, à savoir les HSH (Checkpoint), les trans-migrantes en situation de précarité (Pasage Latino 17), les consommateurs de substances psychoactives (CSAPA 220 Les Halles).

Les résultats préliminaires ont été présentés au groupe de travail de la HAS (données non publiées) et au congrès AFRAVIH en avril 2016 (129).

Parmi les HSH vus au Checkpoint (N=3646), 56 ont refusé les TROD. Parmi les sujets testés, 46 ont été dépistés positifs pour le VIH, 4 le VHC et 6 le VHB. Bien qu'une vaccination gratuite et immédiate ait été proposée systématiquement à toute personne recevant 3 résultats de TROD négatifs, seuls 18% (301/1668) des HSH éligibles à la vaccination anti-VHB ont reçu leur première injection dans les suites immédiates du dépistage.

Parmi les trans-migrant(e)s en situation de précarité vus au Pasage Latino 17 (N=82), 4 ont été dépistées positives au VIH, 3 au VHC et aucun au VHB, ce qui peut s'expliquer par le fait que les personnes latino-américaines ont un très bon taux de couverture vaccinale contre l'hépatite B.

Parmi les consommateurs de substances psychoactives vus au CSAPA 220 Les Halles (N=69), aucune n'a été dépistée positive au VIH, aucune au VHC et une seule au VHB.

Ainsi, la prévalence du VHB parmi les 3 publics a été la plus élevée (6/ 3 646) au Checkpoint, de même pour la prévalence du VHC (4/3646) - 1% déclarent une consommation de drogues dans un contexte sexuel SLAM - mais la prévalence du VIH y reste de loin la plus élevée (46/3 646). Au Csapa, la prévalence du VIH (4/82) a été supérieure à celle du VHC (3/82) (contamination par voie sexuelle).

Les résultats concernant le taux d'acceptation de l'offre de dépistage combiné par TROD ainsi que les propositions vaccinales n'étaient pas encore disponibles au sein des 2 autres sites.

De ce retour d'expérience, il apparaît qu'en fonction des sites, des adaptations de mise en œuvre de l'étude et du dépistage ont été nécessaires en raison de certaines réticences des professionnels à l'annonce d'une positivité, d'un besoin de formation à la santé sexuelle mais aussi de résistances fortes à proposer la vaccination contre l'hépatite B. Il semble que le dépistage ne soit pas propice à la proposition d'une vaccination immédiate et gratuite dans un centre comme le Checkpoint, en dépit d'une couverture vaccinale déclarée très insuffisante dans cette population d'hommes jeunes urbains bien insérés socialement ; puisque seuls 18% des hommes éligibles à la vaccination ont reçu leur première injection à cette occasion. Ces résultats contrastent avec ceux de l'étude ANRS-FORMVAC (86) mais convergent avec les constats d'Optiscreen sur l'efficacité variable de la proposition vaccinale selon les sites (108).

- Etude Optiscreen III :

L'étude Optiscreen III est une étude de soins courants, randomisée, contrôlée, et monocentrique, qui vise à évaluer l'impact de l'utilisation des TROD VIH, VHB et VHC sur la prise en charge (ac-

accès au résultat de dépistage et accès aux soins) au sein d'une population migrante en situation de précarité sociale (Médecins du monde).

Les taux d'acceptabilité, de rendu des résultats (objectif principal) et d'accès à une prise en charge en service spécialisé (objectif secondaire) après une offre de dépistage soit par tests rapides VHB (détectant l'antigène HBs), VHC et VIH, soit par un dépistage classique sérologique par ELISA ont été comparés dans les deux groupes. Les tests rapides utilisés étaient les tests VIKIA® VIH, VIKIA® Ag HBs et Oraquick® HCV.

Les résultats concernant la réalisation du dépistage, la communication du résultat et le lien vers le soin, ont été communiqués aux « Journées nationales d'infectiologie » de Bordeaux en 2014 sous forme de poster (130). Les résultats définitifs ont été publiés en décembre 2015 (131) et ont été présentés au groupe de travail de la HAS.

Entre février et juin 2013, 324 personnes ayant consulté chez « Médecins du Monde » ont été incluses soit 162 personnes dans chaque groupe.

Sur les 162 participants dans le groupe ELISA, 47 (29,0%) n'ont pas réalisé le prélèvement sanguin à la suite de la prescription et 11 (9,6%) parmi ceux (n=115) ayant réalisé un prélèvement veineux ne sont pas venus chercher leurs résultats au laboratoire.

Sur les 162 participants dans le groupe TROD, il n'a pas été possible de déterminer le statut Ag HBs de 6 participants en raison d'échec du test rapide et chez 6 participants supplémentaires en raison d'importantes callosités empêchant une ponction au bout du doigt. Chez ces 12 individus, une sérologie a été proposée et 9 sujets en ont obtenus les résultats.

Au total, dans le groupe ELISA, 115 des 162 (71,0%) participants ont réalisé un prélèvement veineux parmi lesquels 104/162 (64,2%) en ont récupéré les résultats versus 98,2% (159/162) dans le groupe TROD ( $p < 0,001$ ) (131).

Trente-huit personnes (11,7%) ont été dépistées positives pour l'une des infections suivantes : VIH (n = 7 soit 2,6%), VHB (n = 23 soit 8,4%), VHC (n = 8 soit 2,9%), dont 18 dans le groupe ELISA (4 VIH, 10 Ag HBs, 4 VHC) et 20 dépistés dans le groupe TROD (3 VIH, 13 Ag HBs, 4 VHC) sans différence entre les groupes ( $p = 0,5$ ). Aucune co- ou tri-infection n'a été retrouvée.

Dans le groupe ELISA, 88,9% (16/18) ont récupéré les résultats sérologiques vis-à-vis des 3 virus tandis que dans le groupe TROD, 100% (20/20) des patients infectés ont obtenu les résultats immédiats de dépistage des 3 virus ( $p = 0,2$ ).

Dans le groupe ELISA, 15 sujets sur les 18 dépistés positifs pour un des 3 virus (83,3%, IC 95% : [58,6-96,4]) ont consulté pour prise en charge spécialisée dans un délai de 4 mois tandis qu'ils étaient 18 sur les 20 dépistés positifs (90,0%) dans le groupe TROD. Aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne le lien vers le soin n'a été observée entre les deux bras d'étude ( $p = 0,7$ ) (131).

Dans les mois suivant le dépistage, 16% des personnes dépistées ont eu une indication de traitement.

Dans une analyse de sensibilité où une prévalence d'infection équivalente à la prévalence globale a été appliquée aux participants pour lesquels le statut infectieux n'a pu être déterminé (47 dans le groupe ELISA et 2 dans le groupe TROD), 60,0% (variant de 55,6% à 65,2%) des patients infectés dans le groupe ELISA ont été correctement orientés vers une prise en charge spécialisée versus 90% (variant de 85,7% à 90,0%) dans le groupe TROD ( $p = 0,04$ ) (131).

En conclusion, les résultats d'Optiscreen III indiquent que le dépistage combiné par TROD VIH, VHB, VHC est bien accepté dans une population migrante en situation de précarité sociale (fréquentant les Casos de Médecins du monde) puisque le taux d'acceptabilité de cette offre de dépistage par TROD a été meilleur que celui du dépistage biologique (98% versus 70%, respectivement). L'accès au dépistage apparaît ainsi nettement amélioré.

Dans cette population, la prévalence du VHB est la plus élevée (8,4%) comparée à celle du VIH (2,6%) et celle du VHC (2,9%).

L'étude Optiscreen III met également en évidence un très bon lien vers le soin dans les suites du dépistage (quelle que soit sa modalité) : la majorité des individus testés positifs ont été vus en consultation spécialisée dans les 4 mois (15/18 par tests Elisa vs 18/20 par tests rapides). Cependant, en raison des faibles effectifs, aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne le lien vers le soin n'a été observée entre les 2 modalités de dépistage. Par ailleurs, dans cette étude, les conditions d'accès aux soins ont été facilitées et accélérées de sorte que les patients soient vus en hospitalisation de jour à Saint-Antoine le plus rapidement possible (min : 1 semaine, max : 1 mois).

- Expérience en région Rhône-Alpes (*source : F. Sahajian, membre du groupe de travail ; données en cours de publication*) :

Une étude monocentrique, réalisée entre octobre 2014 et décembre 2015, visait à évaluer l'impact de la proposition d'un dépistage combiné par TROD VIH, VHB et VHC sur la prise en charge (accès au résultat du dépistage et accès aux soins) au sein d'une population en situation de précarité sociale fréquentant des structures d'accueil de jour ou des foyers d'hébergement.

Au cours de cette période, sur les 229 propositions de dépistage par TROD réalisées par des infirmières visitant ces lieux de vie, 212 TROD VHC ont été réalisés, 215 TROD VHB et 214 TROD VIH. L'acceptabilité de l'offre de dépistage par TROD dans des lieux autres que des lieux de soins a donc été très satisfaisante au sein de ces populations précaires.

Parmi les personnes dépistées, le TROD s'est révélé positif pour les Ac anti-VHC chez un individu (1/212), chez 9 sujets pour l'Ag HBs et aucun test ne s'est révélé positif pour les anticorps anti-VIH (un TROD VIH n'a pas été réalisé chez un individu porteur du VIH).

La prévalence des infections a donc été estimée à 0,5% (1/212) pour le VHC, à 4,2% (9/215) pour le VHB et à 0,5% (1/215) pour le VIH. Aucun nouveau cas n'a été détecté pour le VHC et le VIH. L'incidence a été de 3,3% (7/215) pour le VHB. Tous les cas incidents étaient des personnes originaires de pays de forte ou moyenne endémie. Ainsi, l'hépatite B est de loin l'infection qui présente à la fois la prévalence et l'incidence la plus élevée dans cette population en situation de grande précarité.

Parmi les 10 personnes ayant eu un TROD positif, toutes ont été orientées (prise de rendez-vous, fiche de liaison voire accompagnement) vers un CDAG et ont eu un test de confirmation diagnostique.

Le lien vers la prise en charge amorcé par le médecin du CDAG n'a cependant pas pu être systématiquement évalué malgré les tentatives par l'infirmière ayant réalisé le TROD de recontacter le patient à distance.

En cas de TROD Ag HBs négatif, les limites du résultat du test ont été explicitées et une proposition de consultation pour une sérologie complète du VHB en CDAG (mais sans prise de rendez-vous) était également proposée. Seules 6 personnes sur les 206 concernées ont effectivement réalisé cette sérologie par la suite. Aucune information sur les opportunités vaccinales n'était disponible.

De ce retour d'expérience, il apparaît que le TROD est un bon outil pour capter des populations éloignées du système de soins et du dépistage. Cependant, en l'absence de TROD pour l'ensemble des marqueurs du VHB, l'objectif d'identifier les sujets non immunisés est difficilement atteignable par ce type d'action. Un accompagnement systématique des personnes dépistées positives apparaît indispensable tant pour la confirmation diagnostique que pour la prise en charge.

- Expérience d'un programme de dépistage combiné VIH et hépatites : (*source : H Delaquaize SOS hépatites, membre du groupe de travail* (132))

Le CDAG du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, en collaboration avec le COREVIH Ile-de-France Centre, l'association SOS-Hépatite et le Pôle Santé du 13ème, a mis en place des actions de prévention et de dépistage du VIH et des hépatites intégrées dans une offre de soins globale lors de séances organisées en soirée dans les foyers de travailleurs migrants d'Afrique à Paris. L'objectif de cette expérimentation était d'évaluer la faisabilité et l'impact d'une proposition de dépistage

VIH, VHB, VHC au sein de la population ciblée, dans une démarche de santé globale favorisée par une médiation culturelle.

Sur les 915 résidents dans 5 foyers, 784 ont bénéficié du dépistage par TROD VIH / VHB/ VHC soit 85%. Parmi eux, 75% des personnes dépistées avaient entre 30 et 60 ans. Sur 753 tests VIH réalisés, 4 (0,5%) ont été positifs. Sur les 413 tests VHB réalisées, 58 (14,0%) ont été positifs. Sur les 349 tests VHC réalisés, un (0,3%) a été positif. Un tiers des résidents étaient primo-arrivants en situation précaire et de vulnérabilité sociale. Un quart étaient sans couverture sociale. Au total, 63% n'avaient jamais eu de test VIH. Toutes les personnes dépistées ont été orientées vers les soins hospitaliers ou de médecine de ville. Un an après, toutes les personnes infectées par le VIH ou une hépatite étaient en soin (132).

Selon les conclusions des auteurs, l'acceptation du dépistage combiné par TROD VIH/ VHB/ VHC apparaît excellente. L'offre de dépistage par tests rapides apparaît efficace et pertinente dans cette population cible dès lors que celle-ci s'inscrit dans une démarche de santé globale et d'anthropologie culturelle impliquant activement médiateur et délégués des résidents avec une démarche médicalisée.

- Expérience de l'équipe mobile Hépatites du Centre Hospitalier de Perpignan : (*source : A-J Re-my, membre du groupe de travail ; données non publiées*) :

L'équipe Mobile hépatites du Centre Hospitalier de Perpignan a mis en place depuis 2013 différentes actions de prévention et dépistage, de prise en charge et de traitement des personnes atteintes et fréquentant différents sites (CAARUD, CSAPA, Centre Méthadone, Addictologie, UCSA, Unité Médicale du Centre de Rétention Administrative, PASS, camion du fil vert,..) et structures médico-sociales partenaires à destination en particulier des usagers de drogues, détenus, personne précaires, SDF, migrants et malades psychiatriques. L'équipe Mobile hépatites propose en particulier une offre de dépistage combiné par TROD VIH/VHC/VHB mais aussi une offre de dépistage de la fibrose hépatite (mesure de l'élastométrie hépatique) grâce à un fibroscan® portable.

Un total de 431 TROD VHB (test Biomérieux Vikia Ag HBs) a été réalisé en 2015. Parmi eux, 9 tests se sont révélés nouvellement positifs soit une incidence de 2%. L'incidence était estimée à 6,7% (2/30) dans la population de migrants de Calais d'origine afghane. Pour 12 patients, le statut vis-à-vis du VHB était déjà connu mais leur hépatite B n'était ni suivie ni traitée.

Parmi les 9 patients nouvellement testés positivement, 6 ont eu une consultation spécialisée, 7 ont bénéficié d'un fibroscan et un a consulté à la Pass du Centre Hospitalier de Narbonne.

Parmi ces 9 patients, 2 ont été mis sous traitement, 3 avaient une charge virale négative, 2 ont été perdus de vue et 2 n'avaient pas d'indication au traitement en raison d'une fibrose minime.

Un total de 483 TROD VHC a été réalisé en 2015. Parmi eux, 23 tests se sont révélés nouvellement positifs soit une incidence de 4,8%. Pour 68 patients, le statut vis-à-vis du VHC était déjà connu mais leur hépatite C n'était ni suivie ni traitée.

Un total de 378 TROD VIH a été réalisé en 2015, tous étaient négatifs.

Parmi l'ensemble des personnes testées, 89% ont été dépistées avec les 3 TROD et 11% avec les TROD hépatites (VHC, VHB). Aucune co-infection entre 2 ou 3 virus n'a été mise en évidence.

#### ► **Opportunités vaccinales : vaccination post-dépistage**

Dans le cadre de l'étude Optiscreen B, une étude a été menée afin de décrire les pratiques de vaccination suite à un dépistage de l'hépatite B et d'évaluer ainsi l'ampleur des opportunités manquées de vaccination.

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

Les sujets non immunisés ont été identifiés par une sérologie hépatite B détectant l'Ag HBs et les Ac anti-HBs et anti-HBc.

Les résultats de l'Optiscreen B concernant les pratiques de vaccination post-dépistage hépatite B, ont été communiqués aux « Journées Nationales d'Infectiologie » de Clermont-Ferrand en 2013 sous forme de Poster ainsi qu'au Congrès International ADELFF-SFSP "Santé publique et prévention" de Bordeaux en 2013 (133).

Entre 2011 et 2012, 4924 sujets ont été dépistés. Parmi eux, 18% (1871) avaient été exposés au VHB dont près de 2% étaient infectés. 43% avaient été vaccinés avec succès et 38% étaient non immunisés et donc éligibles à cette étude. Ces sujets non immunisés ont été recontactés par téléphone 6 à 9 mois après le dépistage en 2011 et 3 à 6 mois après le dépistage en 2012 afin de savoir si une vaccination anti-VHB avait été débutée depuis le dépistage et si non pour quelle raison.

Les sujets non immunisés présentaient les facteurs de risque d'exposition au VHB (non mutuellement exclusifs) suivants : 782 (35,4%) provenaient d'une faible zone d'endémie au VHB, 448 (55,7%) d'une zone intermédiaire et 245 (26,8%) d'une zone de forte endémie au VHB, 603 (33,6%) avaient eu plus d'un partenaire sexuel dans les 12 mois, 119 (28,6%) étaient des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et 8 (34,8%) étaient des usagers de drogue par voie injectable (108).

Parmi les 1 871 personnes non immunisées, 1 118 étaient éligibles à une vaccination VHB et à un suivi. Parmi elles, 839 personnes ont pu être contactées et seules 96 (11%) avaient débuté une vaccination anti-VHB.

Les motifs de non vaccination identifiés étaient les suivants : l'absence de récupération de leurs résultats, l'absence de proposition vaccinale (21%) et le manque de temps (34%) ainsi qu'un refus de vaccination (29,9%). Parmi les 222 patients refusant de se faire vacciner, 89 (40%) ne se percevaient pas à risque d'exposition au VHB et 123 (55%) se déclaraient hostiles aux vaccinations.

Parmi les 96 individus vaccinés post-dépistage, 9 ont été vaccinés en prison (9/17 soit 52,9%), 33 dans des centres d'accueil de migrants (33/81 soit 40,7%), 35 dans un CDAG (35/412 soit 8,5%) et 20 dans des consultations de type médecine générale (20/320 soit 6,2%) (108).

- Expérience dans l'unité sanitaire de l'Hôpital des Baumettes (134) :

Sur les 1202 personnes incarcérées à la maison d'arrêt des Baumettes entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 mai 2014, 537 (20%) des personnes ont accepté la réalisation d'un dépistage sérologique de l'hépatite B et 519 ont pu être analysées dans le cadre de l'étude. Parmi elles, 52,2 % étaient séronégatives pour le VHB (271/519), 38% étaient immunisées par la vaccination (197/519) et 7,9% avaient des Ac anti-Hbc positifs (47/519) témoins d'un contact antérieur avec le VHB. La prévalence de l'Ag HBs s'élevait à 0,8% (4/519).

Les facteurs significativement associés à l'absence de vaccination antérieure à l'incarcération étaient l'âge à l'entrée (plus élevé dans le groupe des non immunisés,  $p < 0,001$ ), l'endémicité du pays d'origine (les patients originaires des zones de moyenne et forte endémie étaient plus fréquemment retrouvés dans le groupe des non immunisés,  $p < 0,001$ ) et l'existence d'une autre infection virale (les patients porteurs d'une autre infection virale étaient plus présents dans le groupe des non immunisés,  $p = 0,029$ ). Les usagers de drogue intraveineuse ou intranasale et les personnes multi-incarcérées étaient retrouvés de façon comparable dans les deux groupes.

Parmi les 271 patients non immunisés, tous étaient éligibles à la vaccination. Cent quarante deux (52%) n'avaient pas bénéficié de la consultation de rendu des résultats et, pour 47 d'entre eux, les résultats n'étaient pas retrouvés dans les dossiers. Parmi les 129 patients (48%) qui avaient assisté à la consultation de rendu de résultats et qui s'étaient vus proposer une vaccination selon un schéma vaccinal à 3 doses, 73,5% avaient débuté une vaccination anti-VHB (1<sup>ère</sup> dose) soit 35% des patients non immunisés (134).

Dans cette expérimentation, l'obstacle majeur à l'instauration d'une vaccination semblait être le rendu de résultats du dépistage : soit il faisait totalement défaut dans 52% des cas, soit il était réalisé dans des délais importants jusqu'à 140 jours. Le refus intentionnel ne paraissait pas être le plus grand frein à la vaccination car il n'intéressait que 25 personnes. Les occasions manquées de vaccination sont donc nombreuses.

### 3.4 Etude cout-efficacité

Aucune étude de type coût-efficacité relative au TROD VHB n'a été identifiée dans la littérature.

Toutefois, dans la perspective de renseigner l'efficacité d'une offre globale de dépistage combiné par TROD dans différents lieux et au sein de différentes populations à risque d'infection, il a été identifié une étude américaine qui visait à évaluer l'efficacité d'un dépistage par TROD VHC dans des centres de prise en charge de la toxicomanie auprès d'usagers de drogue ne se déclarant pas infectés par le VHC ou le VIH et l'efficacité d'y adjoindre un TROD VIH (135).

Dans cette étude, la stratégie de dépistage dite « hors site » (proposition d'orientation vers le dépistage à réaliser en laboratoire) comparé à l'absence de dépistage conduit à coût incrémental par individu de \$120 et à un gain individuel de 0,004 QALYs soit un RDCR de 28 200 \$/QALY.

Cette stratégie est dominée<sup>11</sup> par la stratégie de dépistage par TROD VHC sur site (c'est à dire dans les centres de prise en charge des toxicomanies) qui conduit à un RDCR de 18 300 \$/QALY comparativement à l'absence de dépistage (coût incrémental par individu de \$370 et à un gain individuel de 0,021 QALYs).

Par ailleurs, la stratégie de dépistage par TROD VHC combiné au TROD VIH sur site comparée au dépistage par TROD VHC seul conduit à un RDCR de 64 500 \$/QALY.

Les paramètres qui influencent le plus ce ratio sont la prévalence des individus infectés par le VIH ignorant leur statut et la proportion d'individus infectés par le VIH et co-infectés avec le VHC.

Les analyses de sensibilité probabilistes indiquent que pour un seuil de disposition à payer de 50 000 \$/QALY, la stratégie de dépistage par TROD VHC sur site est la stratégie la plus efficace dans plus de 99% des simulations. Pour un seuil de disposition à payer de 100 000 \$/QALY, la stratégie de dépistage par TROD VHC combiné au TROD VIH sur site est efficace dans 91% des simulations (135).

Les stratégies thérapeutiques utilisées (+/- sofosbuvir), y compris dans une situation hypothétique de stratégie sans interféron, ne modifient pas les conclusions de l'étude sur les modalités de dépistage.

Bien que cette étude américaine soit peu transposable dans le contexte français et bien qu'elle ne concerne pas directement les TROD hépatite B, elle représente la première étude évaluant l'efficacité d'un dépistage simultané VIH/VHC par TROD dans des structures non dédiées au dépistage et au sein de populations à risques infectieux élevés et multiples.

Cette étude souligne que le dépistage par TROD VHC sur site auprès d'une population d'usagers de drogues dans des centres non dédiés au dépistage constitue la stratégie de choix. La stratégie de dépistage combiné par TROD VHC et VIH devient la stratégie la plus efficace dans cette population mais à un seuil de disposition à payer plus élevé (100 000 \$/QALY) (135).

Ainsi, les résultats de cette étude indiquent l'intérêt de mettre en œuvre des programmes de dépistage par TROD VIH/VHC au plus près des populations où la connaissance du statut vis-à-vis de ces infections est faible et la prévalence est élevée.

<sup>11</sup> au sens de la dominance généralisée

## 4. Conclusions et avis du groupe de travail

### 4.1 Evaluation des performances des tests

#### 4.1.1 Conclusions sur les performances des TROD

- 1) Quelles sont les performances diagnostiques des TROD Ag HBs ayant obtenu le marquage CE ? Sont-elles conformes aux exigences des spécifications techniques communes européennes ? Quelles sont-elles en particulier sur les matrices biologiques d'intérêt comme le sang total ?

Malgré l'existence de nombreux tests rapides de détection des marqueurs de l'infection virale B au niveau international, seuls 4 tests dirigés contre l'Ag HBs, bénéficient du marquage CE : **Vikia® HBs Ag** (Biomérieux, France), **DRW-HBs Ag® V2.0 assay** (Diagnostics for the Real World™, USA) **Toyo HBs Ag test®** (Turklab, Turquie) et **First response® HBs Ag** (Premier Medical Corporation Ltd, Inde).

Parmi ces tests, seul le test **Vikia® HBs Ag** (Biomérieux, France) est commercialisé à l'heure actuelle sur le marché français et utilisable sur une matrice d'intérêt telle que le sang total. Le test **First response® HBs Ag** (Premier Medical Corporation Ltd, Inde) utilisable sur sang total sera bientôt commercialisé par le distributeur français Nephrotek. Le test Toyo HBs Ag test®, bien qu'également utilisable sur sang total, n'est quant à lui pas commercialisé.

A la date de publication de ce rapport, un seul TROD détectant les autres marqueurs de l'hépatite virale B a obtenu le marquage CE. Il s'agit du test Toyo Ac Anti-HBs (HBsAb) RAPID TEST, qui malgré son marquage CE, est encore en cours d'évaluation par la société Nephrotek avant une éventuelle distribution en France.

A la date de publication de ce rapport, aucun TROD détectant les Ac anti-HBc ne dispose actuellement d'un marquage CE en raison de performances insuffisantes.

Il n'existe pas de test combiné pour les trois marqueurs.

Un contrôle de la sensibilité analytique a été réalisé par l'ANSM en octobre 2013 pour le test **Vikia® HBs Ag**. Il n'a pas montré de non-conformité. Le test **First response® HBs Ag**, dont la commercialisation est attendue prochainement, n'a pas fait l'objet de ce contrôle.

La littérature sur les performances des tests ayant obtenu le marquage CE est très peu abondante. Le test **Vikia® HBs Ag** (Biomérieux, France) est le test disponible en France le plus étudié (7 études indépendantes identifiées dont 3 sur des matrices d'intérêt comme le sang total) et c'est également celui qui présente les meilleures performances sur sang total parmi les tests disponibles.

Seules trois études indépendantes des fabricants ont évalué les performances de ce test sur sang total : il s'agit de l'étude Optiscreen B de Bottero *et al.*, 2013 (107), l'étude de Njai *et al.*, 2015 (110) et l'étude de Medina Cruz *et al.*, 2015 (115). Elles mettent en évidence des performances satisfaisantes pour ce test en termes de sensibilité variant de 90,0% à 96,5%, sur sang total hormis dans l'étude de Medina Cruz *et al.*, 2015 (115) où une sensibilité moindre a été retrouvée (59,46%). Dans cette étude, le prélèvement de sang total avait été réalisé par ponction veineuse sur tube avec conservateur tandis que dans l'étude de Bottero *et al.*, 2013 (107) le prélèvement était recueilli sur tube avec anticoagulant. Seule l'étude de Njai *et al.*, 2015 (110) a été réalisée sur sang total capillaire prélevé au bout du doigt et révèle une sensibilité de 90% [79,5 – 96,2].

Dans l'étude Optiscreen B, les cas de faux négatifs avec le test **Vikia HBs Ag** (Biomérieux, France) concernaient essentiellement des individus avec un titre d'Ag HBs et une charge virale extrêmement faibles (< 2000 UI/mL) au stade de portage chronique inactif.

La spécificité est apparue excellente variant de 99,8% à 99,9% sur sang total.

Il convient cependant de noter que les performances de ces tests sont plus faibles sur sang total que sur des échantillons sériques ou plasmatiques.

Le test **First response® HBs Ag** (Premier Medical Corporation Ltd, Inde) dont la commercialisation est attendue prochainement, a fait l'objet de moins d'investigations sur sang total puisqu'aucune étude indépendante des fabricants (hors dossier marquage CE) n'a été retrouvée dans la littérature, de même pour le test **Toyo HBs Ag test®**, non distribué en France.

De manière générale, les études académiques/institutionnelles indépendantes des fabricants révèlent de moins bons résultats que les études menées par les fabricants.

Aucun test ne dispose du marquage CE sur liquide cravculaire. L'étude de Medina Cruz *et al.*, 2015 (115) confirme la faible sensibilité de ces tests sur cette matrice (Se = 6,82%), en raison de la faible concentration de l'Ag HBs dans la salive.

Par ailleurs, les données sur les performances en phase de séroconversion sont limitées et essentiellement disponibles sur sérum.

De même, très peu de données permettent de renseigner l'influence de la variété des souches virales, de la co-infection avec le VIH ou encore de virus mutants sur les performances des tests, même si, dans un petit nombre d'études, les performances des tests sur sérum n'apparaissent pas modifiées chez les patients VIH (136) ou en cas d'Ag HBs mutant (45).

#### Avis du groupe de travail HAS

Après examen des performances rapportées dans la littérature et des résultats de l'étude menée par J. Bottero et al, le groupe de travail a considéré d'une manière générale que les performances des TROD détectant l'Ag HBs sont variables d'un test à l'autre avec une forte hétérogénéité des données de performance et que les exigences européennes (STC) pour l'obtention du marquage CE sont limitées pour les TROD Ag HBs. En effet, les performances renseignées à partir d'études indépendantes des fabricants sont plus faibles que celles figurant dans les notices fabricants et il est donc apparu nécessaire au groupe de travail de se positionner sur les performances telles qu'elles ressortent d'études indépendantes.

Le groupe a noté le nombre limité d'études indépendantes des fabricants menées sur sang total.

Les Toyo HBs Ag test® et First response® HBs Ag ayant obtenu le marquage CE sur sang total n'ont pas fait l'objet d'études indépendantes des fabricants.

En l'état actuel du marché, seul le Test Vikia dispose de telles données (107, 110, 115) et seule la dernière étude a été réalisée sur sang total capillaire prélevé au bout du doigt.

Le groupe a regretté le peu d'études disponibles sur sang total capillaire et a souhaité encourager les fabricants à réaliser ces études dans les conditions proches de l'utilisation en pratique de ces tests.

Ainsi, parmi les tests disponibles en France, seul le test Vikia Ag HBs® a des performances suffisamment satisfaisantes sur sang total pour en recommander l'utilisation. La disponibilité prochaine d'autres tests avec des performances au moins équivalentes à celles du test Vikia Ag HBs® est souhaitable afin d'éviter une situation de monopole.

Malgré les performances satisfaisantes du test Vikia Ag HBs® sur sang total, le groupe a néanmoins souligné une moindre sensibilité des TROD de l'Ag HBs par rapport au test de dépistage par méthode immuno-enzymatique (Elisa de 3<sup>ème</sup> génération). Un nombre supérieur mais limité de faux négatifs est donc consenti eu égard aux autres avantages présentés par les TROD (rapidité de rendu des résultats limitant les non-rendus liés au délai d'attente existant dans le dispositif classique, simplicité du dépistage et facilité d'utilisation, acceptabilité, possibilité

de dépister des personnes avec accès veineux difficile, facilité d'accès au dépistage dans un cadre médicalisé et non médicalisé et par le biais d'actions « hors les murs ») par rapport au test conventionnel.

Ainsi, il apparaît nécessaire d'informer les personnes à dépister des avantages et inconvénients des TROD par rapport au dépistage classique et notamment au regard des limites de leur sensibilité (possibilité de faux négatifs).

Le groupe souligne que l'hépatite B est une maladie à incubation longue.

Compte tenu de la cinétique de l'apparition de l'Ag HBs après une contamination, et bien qu'il n'ait pas été établi sur sérum d'écart de performance en phase de séroconversion entre les TROD Ag HBs et les tests ELISA, il reste difficile en l'absence de données d'extrapoler les performances en cas de séroconversion évaluées sur sang total.

Ainsi, un délai minimum de 3 mois pour détecter l'apparition de l'Ag HBs par rapport à l'exposition présumée au VHB peut être préconisé.

Enfin, les données, bien que limitées, suggèrent une faible influence de la charge virale ou des mutants de l'Ag HBs sur les performances des tests.

De même, les données en situation de co-infection sont limitées et d'autres études s'avèrent nécessaires. Les performances des tests chez les patients vivants avec le VIH semblent toutefois satisfaisantes sur sérum (étude de Franzeck *et al.*, 2013, portant sur le test Determine non marqué CE) (136). Le groupe considère toutefois que les patients vivant avec le VIH ne relèvent pas spécifiquement des TROD s'ils sont insérés dans le système de soins et suivis pour leur prise en charge du VIH.

- 2) Dès lors que des TROD Ac anti-HBc et Ac anti-HBs obtiendraient le marquage CE, quelles seraient leurs performances diagnostiques ?

Seul un test Ac anti-HBs dispose du marquage CE. Il s'agit du test Toyo Ac Anti-HBs (HBsAb) RAPID TEST. La notice du fabricant précise une sensibilité et une spécificité de 100%. Ce test n'est cependant pas commercialisé en France à ce jour.

Aucune étude indépendante du fabricant n'a été retrouvée dans la littérature et il n'est donc pas possible d'en recommander l'utilisation.

#### 4.1.2 Proposition d'un algorithme de dépistage

- 3) Quel algorithme de dépistage proposer (confirmation nécessaire en cas de résultat positif et/ou négatif) en fonction des performances diagnostiques des tests rapides disponibles en France ?

L'indisponibilité de tests rapides pour l'ensemble des trois marqueurs d'un contact avec le VHB (Ac anti-HBc, Ag HBs et Ac anti-HBs) ne permet donc pas de fait d'envisager, comme pour le dépistage biologique, de déterminer le statut immunitaire exact de la personne à risque en un seul temps. Ainsi, le dispositif de dépistage par TROD VHB **ne peut aucunement se substituer au dépistage biologique de l'hépatite virale B qui reste y compris en termes de performance la référence**. Le TROD VHB ne peut constituer qu'un outil de dépistage complémentaire au dépistage classique visant à toucher les populations à risque, non ou insuffisamment dépistées et éloignées des structures d'accès commun.

### **Avis du groupe de travail HAS**

Compte tenu des contraintes liées à l'état du marché actuel se limitant aux tests détectant l'Ag HBs, le dépistage biologique reste, y compris en termes de performance, la référence.

De plus, le groupe a rappelé la difficulté d'une interprétation des résultats de 3 marqueurs de l'hépatite B (si des tests étaient disponibles) par des (non) professionnels de santé.

Un outil simple est indispensable et constitue le facteur de succès d'un dépistage démedicalisé.

Dans le contexte de l'hépatite B, un algorithme de dépistage est apparu inutile.

En effet, seules deux situations se présentent :

- en cas de TROD Ag HBs positif : compte tenu de sa bonne spécificité, la positivité du TROD signe le caractère vraisemblablement actif de l'infection par le VHB et une orientation vers une prise en charge est nécessaire à l'occasion de laquelle un bilan sérologique complet de diagnostic devra être réalisé (avec confirmation de la positivité de l'Ag HBs par ELISA). La sensibilisation au dépistage et des messages de prévention notamment vis-à-vis de la vaccination pour l'entourage familial sont également nécessaires dans ce contexte.

Pour les individus testés positifs, leur orientation vers une prise en charge spécialisée incluant la confirmation diagnostique, le bilan et une éventuelle indication de traitement est indispensable.

Le lien entre les acteurs impliqués dans le dépistage par TROD et les structures de soins est essentiel ; tout comme l'est le lien avec les structures médico-sociales afin de permettre un maintien dans les soins (couverture sociale, ...) des individus que les TROD auront permis de capter.

- en cas de TROD Ag HBs négatif : la négativité du test, au moins 3 mois après la date présumée de l'exposition, suggère l'absence vraisemblable d'infection. Toutefois, seul le dépistage biologique permet d'affirmer le résultat et de connaître le statut sérologique exact de la personne dépistée (3 marqueurs). Il doit donc être encouragé et aucune prise de décision ne peut être envisagée à la suite d'un TROD négatif.

La réalisation du TROD doit aussi être l'occasion d'informer les personnes testées sur l'hépatite B et d'une sensibilisation aux moyens de prévention visant à éviter toute future contamination, tant pour l'individu que pour sa famille, et en particulier vis-à-vis de l'opportunité vaccinale.

- 4) Quelle information doit être transmise vis-à-vis de la vaccination contre l'hépatite B à la suite d'un dépistage par TROD ?

### **Avis du groupe de travail HAS**

Bien qu'un des objectifs du dépistage de l'hépatite B soit l'identification des personnes non immunisées éligibles à la vaccination contre le VHB, la question de distinguer l'objectif vaccinal dans le cadre d'un dépistage par TROD est posée par le groupe de travail compte tenu notamment des contraintes liées à l'état du marché actuel se limitant aux tests rapides détectant l'Ag HBs.

De plus, dans le cadre de l'activité de dépistage communautaire, il est rappelé la difficulté d'une interprétation des résultats de 3 marqueurs de l'hépatite B (si des tests étaient disponibles) par des (non) professionnels de santé. Un outil simple est indispensable et est un facteur de succès d'un dépistage démedicalisé.

Toutefois, il apparaît fondamental de ne pas limiter l'objectif du dépistage complémentaire par TROD à la détection des individus porteurs de l'Ag HBs mais aussi de fournir une information sur les possibilités de vaccination contre l'hépatite B.

Ainsi, à la suite d'une découverte de positivité vis-à-vis de l'Ag HBs au cours d'un dépistage par TROD, outre l'orientation vers une prise en charge spécialisée de l'individu testé, une sensibilisation au dépistage pour l'entourage familial et des messages de prévention notamment vis-à-vis de la vaccination contre l'hépatite B doivent être promulgués.

En cas de négativité du TROD vis-à-vis de l'Ag HBs, le statut sérologique exact de l'individu ne peut être établi en l'absence de tests rapides permettant la détection des 3 marqueurs de l'infection à VHB et seul le dépistage biologique permet de connaître le statut immunitaire exact de la personne.

Ainsi, la réalisation du TROD doit être l'occasion d'une sensibilisation aux moyens de prévention visant à éviter toute future contamination, tant pour l'individu que pour sa famille, et en particulier vis-à-vis de l'opportunité vaccinale. Le dépistage biologique doit donc être encouragé.

Bien que la stratégie vaccinale française contre l'hépatite B pour les adultes soit ciblée sur les personnes à risque d'infection par le VHB, et que son intérêt ne soit aucunement remis en question, le groupe reconnaît que proposer une vaccination, en particulier chez les sujets à risque éloignés des structures de soins mais que les activités de dépistage par TROD permettent de capter, apparaît fondamental pour les populations les plus difficiles à atteindre afin de ne pas manquer une occasion vaccinale. Toutefois, en l'absence de détermination immédiate possible du statut immunitaire exact de la personne, et à la faveur des résultats sur les pratiques post-vaccinales après dépistage par TROD dans les quelques expérimentations réalisées en France, il semble que l'occasion du dépistage ne soit pas propice à la proposition d'une vaccination immédiate (même gratuite). La vaccination systématique des individus non porteurs de l'Ag HBs ne peut être raisonnablement envisagée.

Le groupe souligne cependant que l'acceptabilité vis-à-vis de la vaccination contre l'hépatite B est dépendante des publics ciblés (en prison par exemple le recours à la vaccination est plus fréquent) et il propose qu'une proposition vaccinale en fonction des facteurs de précarité soit discutée dans le contexte du dépistage par TROD.

A l'heure actuelle, le TROD VHB doit être en premier lieu et avant tout utilisé comme un outil de dépistage des individus infectés et non comme un outil direct d'orientation vers l'immunisation. Toutefois, le dépistage par TROD doit être une occasion d'informer les personnes testées sur l'hépatite B, notamment sur les moyens de prévention, dont la vaccination.

- 5) Quelle est la fréquence de répétition du dépistage en cas de persistance de la prise de risque ?

En France à l'heure actuelle, le rythme du renouvellement du dépistage biologique de l'hépatite B n'est pas précisément défini en cas de persistance du risque d'infection.

Le dépistage doit être l'occasion de rappeler les moyens de prévention visant à éviter toute future contamination, tant pour l'individu testé que pour sa famille, et en particulier l'opportunité vaccinale doit être discutée en fonction des facteurs de risque et de précarité compte tenu de la disponibilité d'une vaccination contre l'hépatite B sûre et efficace.

### **Avis du groupe de travail HAS**

Le groupe de travail ne s'est pas prononcé sur la rythmicité du dépistage. Il a toutefois souligné les recommandations en la matière du rapport Dhumeaux émises par analogie avec le VIH à savoir une proposition de dépistage annuelle au sein des populations à risque ciblées.

## **4.2 Populations ciblées**

- 6) Quelles populations doivent-elles être ciblées en priorité par les TROD VHB ? Peut-on quantifier plus précisément la taille de la population cible et de la population rejointe ? Comment ces populations s'articulent-elles avec les populations éligibles aux TROD VIH et VHC ?

### **Avis du groupe de travail HAS**

A l'issue de l'analyse des données épidémiologiques et parmi les populations à risque d'infection par le VHB ciblées par les recommandations actuelles de dépistage, le groupe de travail a considéré que les publics concernés susceptibles de bénéficier prioritairement d'une offre de dépistage complémentaire par TROD VHB étaient tout particulièrement :

- les personnes originaires de zones de forte (Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne) ou moyenne endémie (Moyen-Orient, sous-continent indien),
- les UD,
- les personnes déjà infectées par le VIH ou le VHC et ne faisant pas l'objet d'un suivi médical,
- les personnes détenues,
- les travailleur-se-s du sexe,
- les personnes en situation de précarité,
- les personnes à partenaires multiples (au moins 2 partenaires dans l'année) ;
- les personnes éloignées du soin.

Les TROD se justifient dans ces populations à risque :

- Dès lors qu'elles ne se font pas ou pas suffisamment dépister par rapport à leur exposition au risque et que l'accès au dépistage pourrait être facilité par la mise à disposition de TROD dans les structures d'accès commun de proximité (pharmacies, cabinets médicaux) ou dans les laboratoires d'analyse de biologie médicale et les Ceggid (gratuité et garantie d'anonymat) après avoir proposé en 1<sup>ère</sup> intention un dépistage sérologique ;
- Dès lors qu'elles sont éloignées des structures d'accès commun : populations les plus isolées, vulnérables et précaires, fréquentant les centres tels que les PASS, les CAARUD, les CSAPA, les milieux associatifs, les lieux d'assistance médico-sociale, de re-socialisation, ou les populations marginalisées difficiles à atteindre en dehors d'actions spécifiques hors les murs.

### Estimations de la taille de la population cible et rejointe

Si les enquêtes disponibles permettent d'approcher les modes de recours au dépistage en population générale et dans certaines populations spécifiques, elles ne fournissent pas de description précise des sous-populations mal rejointes par le dispositif actuel de dépistage.

Il est difficile dans ces conditions d'estimer la taille de la population à cibler en priorité par les TROD VHB.

Toutefois, selon l'enquête de séroprévalence en population générale réalisée en 2004 par l'Institut de veille sanitaire, il est estimé que :

- 280 821 personnes [IC95%: 179 730-381 913] étaient porteuses chroniques de l'Ag HBs ;
- Parmi elles, 55,2% [IC95 % : 30,9-77,2] ignoraient leur statut soit environ 155 000 personnes dont 125 000 hommes dont 90% étaient âgés de 18 à 59 ans et 30 000 femmes dont 63% étaient âgés de 18 à 39 ans (137). Près des deux tiers des personnes infectées ignorant leur statut étaient nées en zone de faible endémie pour le VHB (6).

Les données liées à la connaissance de cette séropositivité pour le VHB en fonction d'une exposition connue à certains facteurs de risque de transmission du VHB (chez les usagers de drogues par voie intraveineuse ou nasale ou chez les personnes originaires de zone de forte ou de moyenne endémie) ne sont pas publiées à partir de l'enquête de séroprévalence de 2004 pour le virus de l'hépatite B.

Il est difficile d'estimer précisément la taille de la population cible éligible aux TROD VHB dans la mesure où les TROD ne se justifient que dans certaines sous-populations parmi les populations identifiées comme à risque (personnes originaires de zones de forte et moyenne endémie, usagers de drogue, personnes détenues, personnes en situation de prostitution/ travailleurs du sexe, personnes ayant au moins deux partenaires sexuels au cours des 12 derniers mois, personnes précaires, personnes vivant avec le VIH) lorsque ces sous-populations n'ont pas ou très peu accès au dépistage « traditionnel ». Il est difficile d'établir combien parmi elles seraient susceptibles de ne pas être suivies dans les dispositifs d'accès de droit commun.

Par ailleurs, ces différentes populations se chevauchent et il n'est pas possible d'estimer la taille de ces recouvrements.

### 4.3 Etat des lieux des pratiques de dépistage par TROD en France

7) Quel est l'état des lieux des pratiques de dépistage par TROD en France (usage réel, population testée, sites utilisateurs par exemple dépistage communautaire, centres de dépistage, cabinets de médecine générale, prisons, hôpitaux) ?

Les données sur l'état des lieux des pratiques de dépistage par TROD en France concernent exclusivement les TROD VIH et sont essentiellement fondées sur le dispositif national de dépistage communautaire.

Après trois années de mise en place de 2012 à 2014 du dispositif national de dépistage communautaire par TROD VIH, environ 149 800 dépistages par TROD ont été réalisés par 60 associations, répartis de la manière suivante : 31 700 en 2012, 56 500 en 2013 (+28% par rapport à 2012) et 61 600 en 2014 (+4% par rapport à 2013). Si le dispositif de dépistage par TROD VIH en milieu communautaire prend de l'ampleur progressivement, il ne représente qu'une part marginale de l'activité globale de dépistage (environ 60 000 TROD par rapport aux 5,2 millions de sérologies VIH réalisées en laboratoire en 2013) (138).

La proportion des personnes incluses dans le dispositif qui n'avaient jamais été dépistées au cours de leur vie reste stable, autour de 30% chaque année. Environ un tiers ont déclaré s'être fait dépister il y a moins d'un an. La proportion de personnes déjà dépistées par un TROD augmente régulièrement et s'élevait à 7% en 2012, 13,8% en 2013 et 21% en 2014.

Sur les 3 ans d'activité, près de 1% des TROD réalisés se sont révélés positifs : 1,04% en 2012, 0,86% en 2013 et 0,90% en 2014. Parmi ces derniers, 81% (soit 0,74% du total) correspondaient à de nouvelles découvertes de séropositivité (0,83% du total en 2012, 0,69% en 2013 et 0,74% en 2014) et 19% connaissaient déjà leur séropositivité avant de réaliser le test de dépistage.

Les activités de dépistage par TROD dans le cadre d'actions « hors les murs » n'ont cessé de progresser représentant 50% de l'activité en 2012, 57% en 2013 puis 68% en 2014.

Parmi les types de publics dépistés par TROD en France dans le période 2012-2014, il est constaté une évolution et une diversification des publics touchés par le dépistage communautaire qui se sont confirmées en 2014. En effet, alors qu'en 2012, les HSH constituaient 40% des personnes dépistées, ils en représentaient 30% en 2013 et en 2014. La proportion de migrants, d'usagers de drogue par voie injectable (UDI) et de personnes en situation de prostitution (PSP) n'a quant à elle pas significativement évolué sur les trois années. Les migrants représentaient environ 30% des personnes dépistées, tandis que les UDI et les PSP étaient nettement moins approchés par le dépistage par TROD puisqu'ils ne concernaient respectivement que 5% et 2% des publics.

En ce qui concerne les « autres publics », leur proportion est passée de 21% en 2012 à 36% en 2013 et 2014. En 2014, une distinction parmi la catégorie « autres publics » des publics précaires a été opérée, permettant d'estimer que les publics précaires représentaient environ 8% des personnes dépistées.

Le taux de positivité était le plus élevé chez les personnes qui se prostituent, puis chez les HSH et le plus bas dans le sous-groupe « autres publics ».

Au total, le dispositif des TROD VIH en milieu associatif prend de l'ampleur progressivement et permet d'aller à la rencontre de publics éloignés des structures de dépistage puisque chaque année 30% des personnes dépistées par TROD VIH, toutes cibles confondues, n'avaient jamais été dépistées auparavant. Par ailleurs, la proportion de tests positifs reste plus élevée que pour ceux réalisés en laboratoire et dans les CDAG ce qui est le reflet d'un meilleur ciblage.

Cependant, parmi les personnes dépistées positives, il apparaît que certaines connaissaient déjà leur statut sérologique. Plusieurs raisons ont été documentées par les associations (notamment Aides) quant à ce type de recours qui relève pour les individus d'un besoin de vérification de leur statut sérologique pour des personnes ayant une charge virale indétectable, d'un besoin d'avoir un deuxième avis après un premier test positif réalisé dans une autre structure, ou d'un besoin de tester le dispositif TROD dans le but d'en faire la promotion autour de soi et enfin, pour certaines personnes sans suivi médical, l'occasion de renouer avec le système de soins.

Enfin, il faut rappeler que ce bilan ne couvre pas les activités de dépistage rapide réalisées en dehors du cadre des deux appels à projets lancés par la DGS en juin 2011 et janvier 2012, financés sur le Fonds national de prévention et d'éducation en information sanitaire (FNPEIS) de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM-TS) dans le cadre de la convention d'objectifs et de gestion Etat-CNAMTS 2010-2013. Ils n'intègrent pas les TROD réalisés par les laboratoires d'analyse médicale, CDAG, Ciddist, hôpitaux et médecins généralistes en Guyane (138). Or, d'après les distributeurs, les TROD VIH réalisés dans un cadre associatif ne représenteraient, en France, qu'un tiers des tests vendus. Toutefois, il convient de souligner que les hôpitaux/Corevih achètent auprès des distributeurs des TROD pour les campagnes type Flash Test, les semaines de dépistage organisées en région, et redistribuent ces TROD aux associations non financées par les deux appels à projets. Peu de données sur l'utilisation des TROD VIH sont disponibles dans ce cadre.

En dehors de ces situations, le dépistage par TROD ne semble pas s'être développé ni à l'hôpital ni en cabinet libéral et se limiter à un cadre expérimental.

Plusieurs études permettant d'évaluer la faisabilité, l'acceptabilité du dépistage par TROD VIH ont ainsi été menées en France dans différents lieux (services d'urgence, CDAG, médecine libérale et dispositifs communautaires).

Dans les services d'urgence d'Ile-de-France, les taux d'acceptation des personnes s'étant vues proposer un test rapide de dépistage VIH, étaient variables entre centres et compris entre 63% et 88% (139-141).

Une étude menée au CDAG/CIDDIST de l'Hôpital Saint-Antoine à Paris, a également révélé une grande acceptabilité individuelle du dépistage par TROD (2 448 sur 2 526 consultants éligibles soit un taux de 96,9%) (104).

L'acceptabilité des TROD VIH en médecine générale apparaît également excellente : elle est de 99,7% dans l'étude DEPIVIH (142). En revanche, 42% des médecins ont fait état de difficultés de mise en œuvre du test, quasiment toutes liées au recueil de la goutte de sang ou à la durée de

réalisation du test. Néanmoins, 60% se déclaraient prêts à utiliser le principe du TROD dans leur pratique quotidienne.

Après un an d'expérimentation des TROD en cabinet de médecine libérale en Guyane, les résultats qualitatifs obtenus entre décembre 2011 et mars 2012 révèlent une bonne acceptabilité de cette nouvelle stratégie de dépistage à la fois par les médecins libéraux participants et par les patients. En effet, 85% des personnes consultantes interrogées ont déclaré qu'elles accepteraient de faire un TROD si un médecin généraliste le leur proposait et plus de 9 praticiens sur 10 jugent cette pratique pertinente et faisable (143).

Des taux d'acceptation et de satisfaction très élevés ont été retrouvés de la part des HSH vis-à-vis d'une offre de dépistage communautaire réalisé par des acteurs associatifs (ANRS COM'TEST, ANRS DRAG'TEST et CheckPoint Paris) (102, 103).

En l'absence de dispositions réglementaires régissant leur utilisation, l'utilisation des TROD VHC n'a pas été déployé sur l'ensemble du territoire et se limite encore à un cadre expérimental et ce malgré les recommandations de mai 2014 de la HAS préconisant leur usage en dépistage.

Dans l'étude Hepcort (*étude en cours, résultats non publiés*)<sup>12</sup>, la faisabilité et l'acceptabilité du test rapide en consultation de médecine générale auprès de 745 usagers de drogues sous traitement substitutif des opiacés (TSO) (méthadone, subutex, buprénorphine haut dosage suboxone) semble vérifiée d'après les résultats provisoires à 18 mois de suivi. Les expérimentateurs soulignent que le TROD VHC est facile d'utilisation et bien accepté par le patient. Le résultat du test salivaire est obtenu en 15 à 20 mn.

#### **Avis du groupe de travail HAS**

Malgré la bonne couverture territoriale des 63 associations retenues sur 24 régions - seulement trois régions ne comptent pas d'associations bénéficiaires des appels à projet (la Corse, la Basse-Normandie et Mayotte) - (144), le groupe de travail considère que l'accès aux TROD VIH en milieu communautaire reste inégalement réparti sur l'ensemble du territoire et qu'il existe des territoires dans lesquels l'offre de dépistage par TROD VIH est absente. Certaines ARS n'ont pas mis à disposition les TROD VIH. Une meilleure répartition infra-régionale fondée sur une cartographie des besoins apparaît nécessaire. Selon les experts, les disparités entre les grandes villes, les villes moyennes et les zones rurales apparaissent marquées. Par ailleurs, le dispositif n'a concerné que les 63 associations ayant répondu à 2 appels à projets depuis 2012 et n'a pu ensuite être ouvert à d'autres acteurs compte tenu du contingentement à 80 000 tests pour les 60 premières structures. Même si d'autres activités ont par ailleurs été financées (opérations Flash Test en 2013 et en 2015 par les ARS et organisation de semaine de dépistage par les Corevih).

Ainsi, le groupe de travail préconise une généralisation du dispositif à l'ensemble des associations volontaires au vu des résultats des expérimentations.

De plus, les associations habilitées sont pour la majorité des associations traditionnellement engagées dans la lutte contre le VIH auprès des publics HSH (AIDES, HF prévention, Le Kiosque notamment). A l'inverse, peu d'associations agissant auprès de PSP ou des UD sont représentées parmi les associations habilitées. Les associations agissant auprès de publics migrants sont modérément représentées (Afrique Avenir, Espoir Etampes, Médecins du Monde). Un meilleur déploiement de ce dispositif au sein de ces publics cibles doit être envisagé lors du déploiement des TROD hépatites.

<sup>12</sup> [http://www.anrs.fr/index.php/content/download/4212/22198/file/16\\_Xavier\\_Akhine\\_diapo\\_dépistage\\_salivaire\\_VHC.pdf](http://www.anrs.fr/index.php/content/download/4212/22198/file/16_Xavier_Akhine_diapo_dépistage_salivaire_VHC.pdf)

- 8) A qui et dans quelles circonstances/sites proposer un dépistage conjoint par TROD (Ac anti-VIH 1 et 2, Ac anti-VHC, Ag HBs) en priorité ?

Les co-infections par le VHB et le VHC sont possibles du fait de certains modes de transmission communs, ainsi que dans des zones où la prévalence de ces deux virus est élevée.

Parmi les patients nouvellement pris en charge pour une hépatite C, la prévalence de l'Ag HBs est estimée à 3% (46) et parmi les patients naïfs de traitement antiviral du VHB, la prévalence des anticorps anti-VHC était de 3% (47). Par ailleurs, l'atteinte hépatique sévère est plus fréquente chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés par le VHB (surveillance InVS du VHB, données non publiées citées dans le rapport Dhumeaux).

La prévalence des anticorps anti-VIH est estimée à 2% parmi les patients infectés chroniques par le VHB et pris en charge dans les services d'experts (47). Par ailleurs, l'atteinte hépatique sévère est plus fréquente en cas de co-infection VIH-VHB au moment de la prise en charge (surveillance InVS du VHB, données non publiées citées dans le rapport Dhumeaux).

#### Avis du groupe de travail HAS

Le groupe de travail considère que toute opportunité de dépistage dans les populations à risque de contamination qui ne fréquentent pas les structures habituelles de dépistage, doit être saisie et que le dépistage conjoint par TROD VIH, VHC et VHB doit être proposé compte tenu :

- des similitudes épidémiologiques en termes de facteurs de risque,
- de la fréquence des co-infections,
- et de la possibilité et de l'intérêt de réaliser des tests groupés, y compris en termes de mutualisation des actions et des moyens.

Cette approche s'inscrit également dans les objectifs de la stratégie nationale de santé sexuelle et reproductive concertée, telle que préconisée par le HCSP (145).

#### 4.4 Estimation des coûts de mise à disposition

- 9) Quel est le coût de la mise à disposition des TROD VHB dans la population cible visée par les tests et quelle prise en charge par la collectivité doit être envisagée ? Une estimation des coûts associés à l'activité de dépistage par TROD dans les différents sites sera réalisée (activité communautaire ou non, activité « hors les murs » ou non) afin d'estimer le rendement de l'offre de dépistage complémentaire par TROD.

A l'heure actuelle, seul le test **Vikia® HBs Ag** (Biomérieux, France) est disponible et commercialisé en France depuis juin 2012.

Le prix recommandé (catalogue) pour le dispositif **Vikia® HBs Ag** conditionné en boîte de 25 (Référence 31124) en 2015 communiqué par le laboratoire Biomérieux est de 85,30 € HT soit un prix unitaire de 3,41 € HT soit 4,08 € TTC.

Le test **First response® HBs Ag** (Premier Medical Corporation Ltd, Inde) n'est pas encore commercialisé par le distributeur français Nephrotek et le prix de celui-ci n'est pas encore fixé.

Par ailleurs, il convient de signaler que les fabricants et distributeurs appliquent une politique de prix variable en fonction des volumes de vente de tests et proposent des tarifs préférentiels en fonction des opérateurs. Ainsi, ces tarifs pourraient être revus à la baisse dès lors que le dépistage complémentaire par TROD VHB sera plus largement pratiqué en routine.

A titre de comparaison, et dans l'attente de la modification prochaine de la NABM avec inscription d'un acte de sérodiagnostic « Dépistage : Ag HBS Ac anti-HBc et Ac anti-HBs par EIA », le tarif à

la NABM pour une recherche de l'Ag HBs par test Elisa (code 03 22 HEPATITE B (VHB) : Sérodiagnostic : Ag HBs par EIA) est de 14,04 € (cotation 52B, tarif en France métropolitaine à compter du 5 juillet 2002).

La prise en charge des sérologies associées aux marqueurs de l'infection à VHB par l'Assurance maladie est partielle hormis dans le cadre de la grossesse et des affections longue durée où la prise en charge est de 100%.

Dans les autres situations, en particulier celle du dépistage, la prise en charge des sérologies de l'infection à VHB est de 60% à la différence des examens de biologie médicale relatifs au dépistage sérologique de l'infection par le VIH et par le VHC pour lesquels aucune participation de l'assuré n'est prévue (article R. 322-2 du CSP).

Par ailleurs, l'article L3411-4 du CSP précise que le dépistage des hépatites virales et la vaccination contre ces virus sont gratuits et anonymes lorsqu'ils sont effectués dans un CSAPA. De même, l'arrêté du 1er juillet 2015 relatif aux CeGIDD précise que toutes les prestations dispensées par les CeGIDD sont gratuites dont le dépistage des hépatites virales et la vaccination contre ces virus.

### **1) Estimation des principaux coûts associés au dépistage par TROD :**

En l'absence de données économiques sur le dépistage par TROD en dehors du milieu communautaire et dès lors que les seules estimations des principaux postes de coûts associés à l'activité de dépistage par TROD concernent le dépistage par TROD VIH dans le cadre des expérimentations, une estimation des coûts réels associés à l'activité de dépistage par TROD VHB a été réalisée en se fondant sur des hypothèses fortes.

En effet, l'analyse des coûts proposée se fonde sur un rapport commandité par la DGS et la CNAM-TS évaluant le cadrage budgétaire du dispositif national de dépistage communautaire par TROD VIH. Dans ce rapport, une estimation des principaux postes de coûts associés à l'activité de dépistage complémentaire par TROD VIH en milieu communautaire (selon qu'ils sont ou non théoriquement couverts par le forfait de 25 euros du FNPEIS) a été réalisée à partir des données collectées auprès de 18 projets associatifs<sup>13</sup> (144).

Afin de proposer une estimation exploratoire des coûts réels attendus associés à l'activité de dépistage complémentaire par TROD VHB en milieu communautaire, et après accord de la CNAM-TS et de la DGS, une exploitation des données fournies par les associations dans le cadre du VIH a été réalisée par la HAS.

Ainsi, dans un premier temps, une estimation moyenne des principaux postes de coûts associés à l'activité de dépistage complémentaire par TROD VIH en milieu communautaire (non disponible dans le rapport) a été réalisée. Des hypothèses sur la répartition des principaux postes de coûts ont ensuite été formulées afin de tenir compte de la transposabilité de ces données au dépistage communautaire par TROD VHB en fonction des populations ciblées.

Certains coûts n'ont pas été pris en compte en raison de leur financement par ailleurs par d'autres subventions publiques. Il s'agit des coûts de structures et de fonctionnement général des associations (loyer, énergie, administration, taxes, etc.) non imputables spécifiquement à l'activité de dépistage par TROD ainsi que les coûts du personnel administratif (encadrement, coordination, suivi, évaluation,...). Différents scénarios avaient été considérés pour les charges salariales de personnels « trodeurs ».

L'analyse proposée n'intègre pas les charges salariales de personnels « trodeurs ». Bien que cette approche soit minimaliste, elle est conforme au modèle de financement prévu par l'Etat dans le cadre des appels à projets. Il avait été, en effet, considéré que l'activité de dépistage par TROD VIH avait vocation à s'intégrer dans les actions de prévention déjà engagées par les associations, sans personnel supplémentaire. Ainsi, le forfait de 25 euros ne visait pas de surcoût pour les

<sup>13</sup> Grisélidis, CACIS, Espoir Etampes, AIDES Guyane, AVH78, MDM Rouen, La Case, Le Nid Paris, CEID Bordeaux, Gaïa, CEID Périgueux, L'Abri, AIDES (national), IPPO, Logis Montjoie, EGO Aurore, Le Kiosque, Afrique avenir.

charges salariales liées à la préparation et à la réalisation des actions de dépistage par TROD VIH.

Afin d'évaluer les différences de répartition des principaux postes de coûts en fonction des populations ciblées, une analyse des coûts restreinte aux 8 associations communautaires touchant plus particulièrement les migrants et les UDI a été réalisée afin de les comparer aux postes de coûts estimés sur les 18 appels à projets.

Pour estimer les coûts réels unitaires associés au dépistage complémentaire par TROD VHB, les coûts moyens au sein de ces 8 associations ont été considérés.

Toutefois, cette analyse est à considérer à titre exploratoire puisque parmi les 18 projets associatifs évalués, seules 3 associations (MdM à Rouen, Espoir à Etampes, Afrique Avenir à Paris) impliquées spécifiquement auprès des migrants et 5 associations (La Case à Bordeaux, le CEID de Bordeaux, Gaia à Paris, le CEID de Périgueux, EGO Aurore à Paris) agissant spécifiquement auprès des usagers de drogues ont fourni une analyse de leurs coûts. Or, les 3 premières associations ont eu un petit volume d'activité TROD (3 000 / 24 615 TROD VIH réalisés auprès des migrants), essentiellement dans le cadre d'actions HLM (93,1%). De même, les 5 autres associations concernées ont eu une activité modeste auprès des UD (1 850 / 5 063 TROD VIH réalisés auprès de ces populations), essentiellement dans le cadre d'actions « dans les murs » (DLM) (79,6%).

En effet, dans les expérimentations VIH, le public de migrants qui représente 30% des TROD réalisés en 2012-2013 a été touché principalement par les grandes associations comme AIDES qui mènent également des actions auprès de ce public depuis plusieurs années. Or, la répartition des postes de coûts selon les publics ciblés par AIDES n'était pas disponible.

Ainsi, l'hypothèse selon laquelle cette analyse permet d'explorer la distribution des postes de coûts en fonction des publics ciblés pour le dépistage de l'hépatite B est forte. Il ne peut être exclu qu'une distribution différente des postes de coûts soit le résultat de l'effet du volume d'activité de dépistage par TROD de ces 8 structures plutôt que le résultat des coûts engendrés par des actions auprès de ces populations spécifiques.

**Tableau 9 : Synthèse des principaux postes associés au dépistage communautaire par TROD VIH et estimation des coûts réels du dépistage communautaire par TROD VHB :**

	Moyenne pondérée des coûts unitaires (par TROD VIH réalisé) pour les 18 projets associatifs en fonction de l'activité N= 79 335	Moyenne pondérée des coûts unitaires (par TROD VIH réalisé) pour les 3 projets associatifs ciblés sur les migrants en fonction de l'activité N= 3 002	Moyenne pondérée des coûts unitaires (par TROD VIH réalisé) pour les 5 projets associatifs ciblés sur les <u>UDI</u> en fonction de l'activité N= 1 691	Estimation prévisionnelle des coûts réels unitaires (par TROD VHB réalisé)
<b>Surcoûts INCLUS dans le forfait unitaire</b>	16,00 €	32,05 €	23,76 €	29,11 €
Charges salariales (administration et évaluation)	2,75 €	5,31 €	4,02 €	4,85 €
Coûts d'achat des TROD	4,18 €	3,20 €	5,51 €	4,08 €*
<b>Frais liés à l'utilisation des TROD</b>	<b>7,65 €</b>	<b>13,13 €</b>	<b>12,45 €</b>	<b>12,89 €</b>
Coûts de formation	6,30 €	4,93 €	8,04 €	6,05 €
Traitement des DASRI	0,02 €	0,03 €	0,44 €	0,18 €
Consommables et petits matériels médicaux et pharmaceutiques Buvards de confirmation, compresses, antiseptique,...	1,31 €	8,16 €	2,55 €	6,14 €
Interprétariat et traduction de documentation	0,03 €	- €	1,43 €	0,51 €
<b>Frais liés à l'organisation des actions de dépistage</b>	<b>1,42 €</b>	<b>10,41 €</b>	<b>1,77 €</b>	<b>7,30 €</b>
Télécommunication	0,03 €	0,07 €	- €	0,04 €
Communication auprès du public (flyers, affiches,...)	0,52 €	1,22 €	1,03 €	1,15 €
Frais liés à la réalisation de TROD en dehors du local Carburant, parking, frais de déplacement, hébergement, repas,...	0,86 €	9,13 €	0,75 €	6,11 €
<b>Surcoûts NON INCLUS dans le forfait unitaire</b>	<b>5,61 €</b>	<b>11,14 €</b>	<b>- €</b>	<b>7,12 €</b>
Charges salariales de préparation et de réalisation des actions de dépistage par TROD	- €	- €	- €	- €
Amortissements véhicule (ou frais de location) : camion, bus, pirogue	3,44 €	2,02 €	- €	1,29 €
Entretien et fonctionnement des véhicules (assurances, révisions, réparations)	1,36 €	7,62 €	- €	4,88 €
Amortissements matériels et équipements spécifiques (tentes, barnums,...)	- €	- €	- €	- €
Amortissements locaux (aménagement spécifiques)	0,81 €	1,50 €	- €	0,96 €
Estimation du surcoût lié aux frais INCLUS dans le forfait	16,00 €	32,05 €	23,76 €	29,11 €
Estimation du surcoût lié aux frais NON INCLUS dans le forfait	5,61 €	11,14 €	- €	7,12 €
<b>Estimation du surcoût complet</b>	<b>21,61 €</b>	<b>43,19 €</b>	<b>23,76 €</b>	<b>36,23 €</b>
Estimation du surcoût DLM	16,25 €	63,73 €	22,91 €	28,34 €
Estimation du surcoût HLM	26,24 €	41,68 €	27,07 €	40,11 €

\* coût actuel du test Vikia Ag HBs (sans négociation)

Si les coûts de formation et d'achat des TROD apparaissent identiques, les frais associés au traitement des DASRI, des consommables et petits matériels médicaux ainsi que les frais d'interprétariat et les coûts associés à la communication et aux frais des actions HLM apparaissent plus élevés que les coûts moyens pondérés en fonction de l'activité globale de dépistage. Toutefois, parmi les 3 associations travaillant particulièrement auprès des migrants, aucune n'a communiqué leurs frais d'interprétariat, ceux-ci sont donc sous-estimés.

Si, dans le cadre du VIH et sans prise en compte des charges salariales des « trodeurs », les associations ont globalement pu respecter le cadrage budgétaire du forfait de 25 euros avec un surcoût moyen pondéré s'établissant à 21,61€ par TROD VIH réalisé, il est attendu selon l'hypothèse mentionnée ci-dessus, que le coût moyen pondéré s'établira à **36,24€ par TROD VHB réalisé**.

Le surcoût moyen unitaire des TROD VIH réalisé HLM excède toujours celui des TROD réalisés dans les locaux d'environ 10 euros, quel que soit le scénario considéré. Dans cette analyse, le surcoût moyen unitaire des TROD VHB réalisé HLM s'élève à 11,80 euros.

Il faut également souligner que, dans le cadre du dépistage communautaire du VIH, 11 associations sur les 18 projets analysés, présentaient un surcoût unitaire supérieur au forfait de 25 euros (compris entre 26,67 et 492,07 euros). Ce dépassement s'expliquait essentiellement par un nombre de TROD VIH réalisés trop faible ou d'importants investissements (achat de matériel, formations, communication,...) ne permettant pas d'amortir les frais engagés sur la période. Le dépassement de forfait a aussi pu s'expliquer par les investissements nécessaires aux interventions hors les murs (frais de déplacement, carburant, hébergement, location ou achat d'unités mobiles ou de frais d'aménagement de locaux ou de frais d'interprétariat élevés et nécessaires pour certaines populations).

## **2) Estimation du rendement attendu des TROD VHB en comparaison aux dispositifs conventionnels de dépistage en LABM (analyse HAS) :**

Une comparaison de l'estimation du rendement du dépistage de l'Ag HBs en LABM et dans le cadre d'actions communautaires de dépistage complémentaire par TROD VHB a été réalisée par la HAS selon une perspective Assurance Maladie avec :

- soit un forfait TROD revalorisé en tenant compte de l'estimation du coût moyen de l'activité de dépistage communautaire par TROD VHB réalisée ci-dessus (scénario 1) ;
- soit un forfait TROD maintenu au tarif de 25 euros actuel auquel est ajouté le coût du TROD Ag HBs (scénario 2).

Les coûts sont calculés du point de vue de l'Assurance maladie c'est-à-dire valorisés à partir de la cotation des actes de biologie médicale et des tarifs conventionnels de la NABM. Par ailleurs, quel que soit le scénario, ils ont été calculés sans tenir compte des cas particuliers et exceptions modifiant le coût du dépistage à la charge de l'Assurance maladie en particulier de l'exonération du ticket modérateur et des participations forfaitaires et franchises pour les bénéficiaires de la CMU-C et de l'AME.

### **2. 1) Estimation du coût d'une sérologie VHB réalisée en laboratoire de ville (selon une perspective assurance maladie) :**

Le coût est composé de :

- consultation auprès d'un médecin généraliste de ville (prescription) : 15,10 € (23 € x70% - 1€)
- coût du prélèvement sanguin par des directeurs de laboratoire, non médecins, ou des techniciens de laboratoire (« ponction veineuse ») : 1,77 € (3,78 €x60% -0,5€)
- coût de la biologie liée au test Ag HBs prescrit : 10,66 € (19,44 € x60% -1 €) pour la métropole
- et, éventuellement, coût de la consultation auprès d'un médecin généraliste de ville (remise des résultats en cas de positivité) : 15,10 €.

**Tableau 10 : Synthèse des coûts du dépistage en LABM (France Métropolitaine) :**

	Coût d'une consultation médicale (prescription)	Coût de prélèvement	Coût de biologie	Coût d'une consultation médicale (remise des résultats)	Coût total
Remise par le MG des résultats positifs	15,10 €	1,77 €	10,66 €	0,12 € (0,8% des sérologies)	<b>27,65 €</b>

## **2. 2) Estimation du coût d'un TROD VHB réalisé en milieu associatif (selon une perspective assurance maladie) :**

Le coût du dépistage de l'Ag HBs par TROD est composé du :

- coût moyen pondéré associé à l'activité de dépistage en milieu communautaire pour le VHB soit **36,24 €** (scenario 1) ou du coût du forfait FNPEIS de 25 € auquel est ajouté le coût du test Vikia Ag HBs (4,08 € TTC) soit **29,08 €** (scenario 2) ;
- coût du test de confirmation par sérologie Elisa 10,66 € (19,44 € x60% -1 €) pour la métropole et du prélèvement sanguin : 1,77 € (3,48 €x60% -0,5€) ;
- et du coût maximal de la consultation auprès d'un spécialiste, soit le tarif conventionnel d'une consultation par un spécialiste en secteur 1 dans le parcours de soins soit 16,50 € (25 € x70% -1€).

Ainsi le coût total s'élève à **65,17 €** selon le scenario 1 et à **58,01 €** selon le scenario 2.

La comparaison du rendement des modalités de dépistage est réalisée sur la base des taux de positivité pour chacune des modalités de dépistage.

Pour les LABM, le taux de positivité du dépistage de l'Ag HBs est issu de l'enquête LaboHep qui indique que le taux de positivité pour l'Ag HBs en 2013 était estimé à **0,8%** sur les 3,8 millions de sérologies Ag HBs réalisées en 2013 (75). Le taux de nouvelles découvertes était estimé à 0,049% en 2013.

Le taux de positivité attendu du dépistage complémentaire par TROD VHB a été estimé en se fondant sur les taux de positivité moyens des TROD VHB constatés dans les différentes expérimentations françaises communiquées à la HAS.

**Tableau 11 : Synthèse des taux de positivité des TROD VHB dans les différentes expérimentations françaises**

	Public ciblé	Nombre de TROD Ag HBs réalisés N=8 739	Nombre de TROD Ag HBs positifs N=181	Nombre de nouvelles découvertes N=16	Taux de positivité	Taux de nouvelles découvertes
Optiscreen I (107)	Publics prioritaires (consultants en CDAG, CPAM, PASS, Consultation Voyage ou centre de suivi)	3928	82	-	2,1%	-
Optiscreen II (128)	Publics prioritaires (consultants en CDAG, CPAM, PASS, Consultation Voyage ou centre de suivi)	499	2	-	0,4%	-
Optiscreen III (131)	Publics prioritaires (personnes originaires de zone de forte endémie majoritairement d'Afrique subsaharienne)	274*	23	-	8,4%	-
Cube (129)	Publics prioritaires (majoritairement HSH, trans' migrant.e. en situation de précarité, usagers de drogues)	2 962	7	-	0,2%	-
Expérience en région Rhône-Alpes (source : F. Sahajian, membre du groupe de travail ; données en cours de publication)	Publics prioritaires (population en situation de précarité sociale fréquentant des structures d'accueils de jour ou des foyers d'hébergement)	215	9	7	4,2%	3,3%
Expérience du Centre Hospitalier de Perpignan (source : A-J Remy, membre du groupe de travail ; données non publiées)	Publics prioritaires (populations précaires, migrants)	448	-	9	-	2,0%
Expérience d'un programme de dépistage combiné VIH et hépatites (132)	Publics prioritaires (foyers de travailleurs migrants d'Afrique à Paris)	413	58	-	14,0%	-
<b>Taux moyen</b>		-	-	<b>4,9%</b>	-	<b>2,6%</b>

\* la répartition des tests positifs par mode de dépistage n'était pas disponible, le taux de positivité a été calculé sur l'ensemble des tests de dépistage réalisés (par TROD ou par sérologie).

Le taux de positivité moyen constaté dans les expérimentations françaises est de 4,9%. Toutefois, il est noté une grande variabilité en fonction des publics ciblés (0,2% chez les HSH et 14,0% chez les travailleurs originaires d'Afrique).

La comparaison sur la base des taux de nouvelles découvertes de séropositivité (personnes ignorant leur séropositivité vis-à-vis de l'Ag HBs) repose sur un nombre limité de personnes testées [663] dans le cadre des expérimentations françaises et est donc à considérer avec la plus grande prudence.

**Tableau 12 : Comparaison des coûts d'un dépistage de l'Ag HBs, au regard de leur rendement**

	Volume de tests réalisés	Population cible	Coût d'un dépistage	Taux de positivité	Taux de nouvelles découvertes	Coût par dépistage positif	Coût par nouvelles découvertes
Laboratoire de ville (LaboHEP en 2013)	3,8 millions	Population générale	27,65 €	0,8%	0,049%	3 456 €	56 429 €
TROD Ag HBs (expérimentations françaises)	8739	Populations à risque	65,17 € (selon le scénario 1)	4,9%	2,6%**	1 330 €	2 507 €
			58,01 € (selon le scénario 2)			1 184 €	2 231 €

\*\* ce taux est estimé sur un nombre limité de personnes testées (663) et est donc à considérer avec précaution.

Selon cette analyse, et compte tenu des hypothèses fortes nécessaires à l'estimation des coûts réels attendus du dépistage des TROD VHB et du faible recul sur les taux de positivité moyens attendus avec les TROD VHB, la réalisation d'une sérologie Ag HBs en laboratoire de biologie biomédicale apparaît de loin la modalité de dépistage la moins coûteuse pour l'Assurance Maladie.

La réalisation d'un dépistage par TROD par les associations est de 2,1 à 2,4 fois plus élevée en fonction des scénarios envisagés.

Ces coûts sont à mettre en perspective avec les bénéfices du dépistage et en particulier le nombre de cas de séropositivité dépistés pour chacune des modalités de dépistage. En effet, malgré son coût unitaire 2 fois supérieur, le dépistage complémentaire par TROD, en raison de sa mise en œuvre auprès des publics les plus à risque d'infection et donc sa meilleure capacité de ciblage, présente le coût par dépistage positif le plus faible (2,6 fois inférieur) par rapport au dépistage en LABM et donc le meilleur rendement.

Cependant, les limites de cette analyse doivent être soulignées :

- Elle ne prend pas en compte les charges salariales des personnels « trodeurs » des associations ni les frais d'interprétariat chez les migrants allophones ;
- Elle repose sur des estimations de coûts réels de l'activité de dépistage communautaire fondées sur des hypothèses de transposabilité des données du VIH au VHB (dans le cadre du scénario 1)
- Elle tient compte du taux de positivité moyen issu d'un faible nombre (7) d'expérimentations menées en France avec les TROD VHB ;
- Elle ne tient compte que du dépistage de l'Ag HBs qui n'est qu'un des trois marqueurs actuellement recommandés pour établir le diagnostic d'hépatite B (aigüe ou chronique).

Par ailleurs, le taux de positivité influence notablement le rendement du dépistage complémentaire par TROD VHB et justifie de mettre en œuvre des actions les plus ciblées possibles pour atteindre les publics les plus à risque de contamination par le VHB.

### **Avis du groupe de travail HAS**

Le groupe de travail souhaite la disponibilité prochaine d'autres tests détectant l'Ag HBs marqués CE avec des performances au moins équivalentes à celle du test Vikia® HBs Ag afin d'éviter une situation de monopole du test Vikia® HBs Ag sur le marché français et de permettre une régulation des prix des TROD par la concurrence.

Au coût unitaire des tests, doivent être ajoutés les coûts de structures et les coûts liés à la formation du personnel et le temps passé à fournir un counseling pré et post-test de qualité. Ces coûts associés apparaissent essentiels pour les structures habilitées notamment pour les acteurs du champ médico-social et en particulier pour les associations de petite taille, afin de disposer des moyens d'une formation adaptée.

Les travaux d'évaluation des coûts réels de l'activité de dépistage complémentaire par TROD VIH réalisés par 18 associations ainsi que la mise à disposition prochaine des TROD VHC et VHB doivent également amener à procéder à une revalorisation de la prise en charge forfaitaire des TROD, financés pour les TROD VIH à hauteur de 25 € par l'Assurance Maladie dans le cadre du FNPEIS. L'estimation des coûts réels associés au dépistage par TROD de l'hépatite B devra être confirmée afin de déterminer avec précision les coûts d'une offre de dépistage combiné.

Enfin, le groupe a insisté sur la diversité des modalités actuelles de financement de l'activité de dépistage par TROD VIH (appel d'offres associatifs, financement COREVIH, conseils généraux) en fonction des professionnels et des structures impliqués : médecins généralistes, services hospitaliers, CDAG, prisons, milieu associatif.

En effet, à l'heure actuelle, l'Assurance Maladie, dans le cadre de la convention d'objectifs et de gestion Etat-CNAM-TS, soutient uniquement le financement de l'offre de dépistage communautaire par TROD VIH dans les structures de prévention ou associatives disposant d'une convention avec une agence régionale de santé (ARS) les habilitant à utiliser des TROD. L'ensemble des structures associatives retenues à l'issue des appels à projet 2011 et 2012 ont conclu une convention avec les caisses primaires d'assurance maladie dont elles dépendent. En dehors de ces appels à projets, les modalités de financement des TROD VIH sont extrêmement variées et reposent sur la participation des conseils généraux, des ARS, des COREVIH, des hôpitaux, etc...

L'expérience des TROD VIH en Guyane révèle également que le développement de la pratique des TROD en médecine libérale est freiné par la non-cotation de cet acte. Actuellement le coût du test est à la charge du médecin et le temps consacré à l'entretien pré-test, à la réalisation du test et au rendu du résultat est difficilement compatible avec une consultation standard de médecine générale.

Le groupe s'est donc inquiété d'une offre de dépistage complémentaire par TROD potentiellement inégale entre les différents acteurs souhaitant être impliqués et de l'inégalité d'accès susceptible d'en résulter pour les populations.

Le groupe préconise que des moyens de financement pérennes et garantissant un accès équitable sur l'ensemble du territoire soient désormais envisagés dès lors que les premières années d'expérimentation des TROD révèlent à la fois :

- l'efficacité du dispositif en termes d'acceptabilité des tests dans les populations ciblées ;

- un meilleur rendement du dépistage communautaire par TROD dès lors que les actions sont correctement ciblées vers les publics à risque ;
- et dès lors que des arguments sont en faveur d'un lien vers le soin permettant une prise en charge précoce des individus dépistés positifs.

La prise en charge des tests et de l'acte associé par l'Assurance Maladie devrait être considérée (par exemple à la façon des tests oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A en cabinet de médecine générale) ainsi qu'un appel d'offre national pour les commandes des TROD. Comme pour le dépistage biologique de l'hépatite C et du VIH, aucune participation des patients ne devrait être engagée.

#### 4.5 Articulation avec la réglementation actuelle

- 10) Y a-t-il des spécificités à prendre en compte par rapport à la législation relative aux tests qui ne constituent pas un examen de biologie médicale<sup>14</sup> et aux arrêtés à venir fixant les conditions d'utilisation des TROD de l'infection à VIH et à VHC en milieu médico-social et associatif au regard des publics visés par les TROD VHB et des conditions de réalisation de ces TROD ? Quelles sont les conditions d'utilisation des TROD dans les structures accueillant le public ciblé en termes de formation des professionnels pour réaliser ces tests, conditions de restitution des résultats et d'accompagnement des personnes dans l'initiation d'une prise en charge si nécessaire ?

En France, à l'heure actuelle, l'encadrement de l'utilisation des tests rapides d'orientation diagnostiques ne concerne que les TROD VIH (arrêtés du 28 mai 2010 (61) et du 9 novembre 2010 (62)).

Un arrêté établissant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale (incluant les TROD VIH et VHC) et déterminant les catégories de personnes pouvant réaliser ces tests ainsi que leurs conditions de réalisation est attendu prochainement.

#### Avis du groupe de travail HAS

Le groupe regrette l'absence de cadre réglementaire fixant les conditions de réalisation des TROD VHC en milieu médico-social ou associatif malgré les recommandations de la HAS publiées en mai 2014. Il souligne l'attente forte de la publication de l'arrêté établissant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale incluant les TROD hépatites et de l'arrêté régissant l'utilisation des TROD des hépatites en milieu médico-social ou associatif.

Le groupe considère que les modalités d'utilisation, contraintes de qualité et exigences réglementaires pour les professionnels de santé et les acteurs du champ médico-social ou associatif doivent être les mêmes que celles établies pour les TROD VIH.

<sup>14</sup> Arrêté du 11 juin 2013 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques. Journal Officiel 2013;15 juin (60). A noter que le 8 avril 2015, le Conseil d'Etat a annulé cet arrêté pour vice de forme suite au recours du syndicat national des médecins biologistes. au motif que la procédure consultative notamment de la commission nationale de la biologie médicale n'a pas été respectée.

Outre une formation spécifique à la santé sexuelle des populations concernées et, en particulier, aux connaissances sur les risques et les modes de transmission du VHB et des IST associés aux différentes pratiques des populations et individus rencontrés, il n'est pas apparu de spécificités particulières en fonction des publics ciblés différents.

Toutefois, l'articulation avec la réglementation actuelle doit prévoir d'intégrer un couplage des formations et des habilitations pour le dépistage combiné par TROD VIH, VHC et VHB. La formation et sa validation devraient être communes dans un objectif de simplification et d'uniformisation des démarches.

Par ailleurs, la réalisation des tests, la communication et le rendu des résultats sont plus complexes au cours du dépistage combiné. La formation doit y être adaptée. De même, l'intégration d'une formation portant sur la vaccination contre l'hépatite B apparaît nécessaire.

Par ailleurs, en cas de couplage des TROD VIH/ VHC/VHB, le groupe considère comme essentiel :

- d'une part, le lien entre les structures impliquées dans les dépistages par TROD et les structures de soins afin de permettre une orientation vers une prise en charge spécialisée (incluant la confirmation diagnostique, le bilan et une éventuelle indication de traitement) des individus testés positifs que les TROD auront permis de capter ;

- et d'autre part, le lien avec les structures médico-psycho-sociales afin de permettre de les maintenir dans les soins (couverture sociale, ...).

Ainsi, il sera nécessaire de prévoir en aval une double (voire triple) articulation avec les réseaux de soins et professionnels de santé spécialisés impliqués dans la prise en charge de ces pathologies et les structures médico-psycho-sociales.

Concernant les acteurs de dépistage, le groupe de travail considère également que la réglementation actuelle pourrait évoluer afin d'élargir le périmètre des acteurs habilités à utiliser les TROD tels que les assistantes sociales ou encore d'autres professionnels de santé comme les pharmaciens, qui ne sont pas visés dans la liste de professionnels de santé autorisés à réaliser des TROD, alors même qu'ils sont un acteur majeur dans le déploiement des autotests VIH.

## 4.6 Impact du dépistage par TROD

- 11) Quel est l'impact du dépistage par TROD (VHB, ou autres ou plusieurs TROD en fonction de la disponibilité des données) sur l'accès aux résultats confirmés du ou des dépistage(s) biologique(s) et au diagnostic (perdus de vue), sur l'orientation vers une prise en charge adaptée des sujets infectés (accès au traitement et persistance), ou sur l'opportunité de vaccination chez les sujets à risque non immunisés ? Quel est l'impact sur le retard au diagnostic ?

A ce jour, des données encourageantes sont désormais disponibles pour estimer l'impact réel de l'utilisation des TROD VIH en France sur l'accès à la confirmation diagnostique (perdus de vue) ou sur l'orientation vers une prise en charge spécialisée des sujets infectés (accès au traitement et persistance). Très peu de données sont disponibles pour estimer l'impact sur la réduction des diagnostics à un stade avancé de l'infection et sur le pronostic de l'infection.

Dans l'étude de Prazuck *et al.* (146) réalisée en CDAG/CIDDIST, le taux de perdus est moindre lors d'un dépistage par TROD qu'après une sérologie VIH classique (0% vs 7,3%,  $p < 0,001$ ) mais le taux de perdus de vue pour la remise des résultats des autres dépistages était au contraire augmenté parmi les patients ayant bénéficié d'un TROD (19,8% *versus* 13,2% ;  $p = 0,05$ ) même si

un rattrapage des individus par appel téléphonique direct au consultant a permis de réduire le taux de perdus de vue pour les autres sérologies à 10,2%.

Ainsi, l'utilisation des TROD en CDAG/CIDDIST favorise l'accès au dépistage du VIH mais peut également inciter le consultant à ne pas venir chercher l'ensemble des résultats. Lorsque des tests de dépistage non rapides doivent être réalisés de manière concomitante au TROD, des mesures de rattrapage des consultants perdus de vue doivent être mises en œuvre.

Par ailleurs, quelques études portant sur des effectifs limités suggèrent un taux de prise en charge des personnes testées positives satisfaisant : 87% se sont rendus à une consultation spécialisée organisée dans les 72 heures et 75% étaient encore suivies à 6 mois dans l'étude de Casalino *et al.* (140) et 66,7% ont eu une visite de suivi spécialisé dans l'étude de d'Almeida *et al.* (141). Dans l'étude COM'TEST en contexte associatif et médicalisé, 80% des patients HSH testés positifs par le TROD VIH ont reçu les résultats du test sérologique confirmatoire et ont été pris en charge (103).

Le dépistage du VIH à l'aide de tests rapides d'orientation diagnostique proposés aux HSH en contexte associatif et médicalisé s'avère efficace et attractif.

Dans le cadre du projet Checkpoint Paris s'adressant à des hommes majeurs et assurés sociaux ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), parmi les 2 950 consultants testés durant l'année 2014, 49 des 51 séropositivités VIH ont été confirmées (test VIKIA® HIV 1/2 positif, puis test INSTI® HIV, Elisa et Western-Blot VIH-1 positifs). La confirmation réalisée avec les deux méthodes Elisa et le Western-Blot HIV-1 a permis de remettre un diagnostic définitif aux consultants dans les 72 heures maximum. L'ensemble des consultants ayant appris leur séropositivité ont été orientés pour débiter un suivi médical spécialisé ; sur les 51 consultants, 40 ont été mis sous traitement ARV dans un délai de 3 mois.

Les résultats des expérimentations de dépistage communautaire par TROD VIH en France sont, sur ce point, également encourageants même si sur les 61 600 TROS réalisés en 2014, pour 20% de personnes ayant un TROD positif, le résultat de la confirmation n'a pu être connu. Cette donnée n'était pas disponible en 2012 et 2013. Au cours des années 2012-2014, environ 58% des personnes testées positives par TROD ont été orientés vers une prise en charge dans les trois mois suivant le test mais toutes les associations n'ont pas de visibilité sur le devenir à 3 mois des personnes testées positives par TROD (138).

Dans le cadre du dépistage combiné par TROD VIH/VHC/VHB, l'étude Optiscreen de bon niveau de preuve mais portant sur de faible effectif suggère, au sein d'une population migrante en situation de précarité sociale (fréquentant les Caso de Médecins du monde), un très bon lien vers le soin dans les suites du dépistage (quel que soit sa modalité) : la majorité des individus testés positifs ont été vus en consultation spécialisée dans les 4 mois (15/18 par tests Elisa vs 18/20 par tests rapides). Cependant, en raison des faibles effectifs, aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne le lien vers le soin n'a pu être mise en évidence entre les 2 modalités de dépistage. Il faut souligner que dans le cadre de cette étude, les conditions d'accès aux soins ont été facilitées et accélérées de sorte que les patients soient vus en hospitalisation de jour à l'hôpital Saint-Antoine (Paris) le plus rapidement possible (min : 1 semaine, max : 1 mois).

Dans les expérimentations réalisées en France au sein de différents publics, les taux de confirmation diagnostique et d'orientation vers une prise en charge spécialisée sont également encourageants. Dans l'étude de Sahajian *et al.* (30) réalisées auprès de publics précaires à Lyon, parmi les 10 personnes ayant eu un TROD positif, toutes ont été orientées vers un CDAG et ont eu un test de confirmation diagnostique. Le lien vers la prise en charge amorcée par le médecin du CDAG n'est cependant pas systématiquement évalué. Dans l'étude réalisée au CDAG de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris) avec SOS hépatites, toutes les personnes dépistées ont été orientées vers les soins hospitaliers ou de médecine de ville. Un an après, toutes les personnes infectées par le VIH ou une hépatite étaient en soin.

L'impact du dépistage par TROD sur l'opportunité de vaccination chez les sujets à risque non immunisés semble, en revanche, limité. Les expérimentations françaises indiquent que les pratiques de vaccination post-dépistage par TROD sont très faibles. Dans l'étude Optiscreen II, seuls 11% des individus non immunisés ont été vaccinés entre 3 et 9 mois après un dépistage de l'hépatite B. Dans l'étude Cube (129), des résistances fortes à proposer la vaccination contre l'hépatite B ont été rencontrées par les professionnels. Bien qu'une vaccination gratuite et immédiate ait été proposée systématiquement à toute personne recevant 3 résultats des TROD négatifs, seuls 18% des HSH éligibles à la vaccination ont reçu leur première injection des suites immédiates du dépistage.

#### **Avis du groupe de travail HAS**

Le groupe de travail considère que les données disponibles sur l'utilisation des TROD en France suggèrent un impact positif des TROD sur le lien vers le soin. Pour optimiser l'impact du dépistage complémentaire par TROD, il est essentiel de prévoir en amont une orientation et un accompagnement vers une prise en charge spécialisée des individus testés positifs incluant la confirmation diagnostique, le bilan et une éventuelle indication de traitement. Pour ce faire, une coordination ou des dispositifs facilitant le lien entre les structures impliquées dans le dépistage par TROD et les structures de soins et les professionnels de santé impliqués tels que les hépatologues, infectiologues, addictologues, médecins généralistes, psychiatres, diététiciens sont indispensables afin de permettre une orientation facilitée et rapide des individus dépistés positifs (ex : mise en place de dispositif coupe file). Le lien avec les structures médico-sociales est également essentiel afin de permettre un maintien dans les soins (couverture sociale, ...) des individus que les TROD auront permis de capter.

Le groupe de travail considère que les données disponibles sur l'impact du dépistage par TROD sur l'opportunité de vaccination chez les sujets à risque non immunisés sont, quant à elles, peu encourageantes.

Toutefois, le groupe de travail souligne que les principaux objectifs des TROD, en tant qu'outil complémentaire au dépistage classique, restent avant tout :

- d'aller au-devant des populations qui ne fréquentent pas les structures habituelles de dépistage, notamment par le biais d'actions communautaires et hors les murs, afin de délivrer les messages essentiels de prévention et de réduction des risques auprès des personnes à risque (TROD = « hameçon », outil d'entrée vers le retour aux soins) ;
- et de révéler les porteurs chroniques qui s'ignorent afin de leur proposer un accès au traitement ainsi qu'un suivi spécialisé.

Compte tenu de données limitées encore disponibles, le suivi de la mise en œuvre du dépistage de l'hépatite B, mais aussi de l'hépatite C et du VIH, par TROD reste nécessaire pour affirmer que les TROD permettront de réduire les diagnostics à un stade avancé de l'infection ou de faciliter l'accès aux soins et l'orientation thérapeutique et d'améliorer le lien entre dépistage et prise en charge médicale par rapport au dépistage conventionnel.

- 12) Quelle serait la place pour une stratégie de dépistage globale du VHB, VHC et VIH et des autres IST ? quid des tests multiplex permettant un dépistage combiné ou des recueils de prélèvement par papier buvards ?

A la date de publication de ce rapport, aucun test rapide combiné (ou Multiplex) incluant le dépistage de l'hépatite B (combinaison VIH, VHC, VHB) n'a obtenu le marquage CE. Toutefois, des tests sont en cours de développement comme le Core Combo HIV-HBsAg- HCV (Core

Diagnostics, Birmingham, United Kingdom) ou le Multiplo Rapid HBV/HIV/ HCV Antibody Test (MedMira Laboratories, Nova Scotia, Canada) ou encore le test Miriad Rapid TP/HBV/HIV/HCV Antibody test Miriad (MedMira Inc., Halifax, Canada) (147, 148).

D'autres tests combinés permettant de détecter l'Ag HBe comme le Binax Ag HBs Ag HBe (Binax Inc., Portland, Maine) ou encore le test AMRAD kit HBsAg/eAg (AMRAD ICT, Australia) sont en cours de développement (149, 150).

D'autres alternatives aux tests biologiques nécessitant un prélèvement veineux sont possibles notamment la technique du test sur papier buvard apparue en 1963 grâce à Robert Guthrie pour développer le dépistage néonatal systématique de la phénylcétonurie tout en évitant de prélever une grande quantité de sang aux nouveau-nés.

En particulier, l'utilisation du recueil de sang capillaire sur papier buvard permet la réalisation des tests biologiques (sérologiques et moléculaires) qui, s'ils ne sont pas des tests rapides, demeurent particulièrement intéressants pour une utilisation délocalisée auprès du patient ou hors les murs ou encore en cas d'état veineux altéré. La technique des buvards permettrait ainsi de compléter idéalement les TROD qui restent limités en termes de tests disponibles.

En effet, la technique de recueil sur papiers buvards présente certains avantages :

- le prélèvement peut être réalisé en dehors des structures de soin, par du personnel non médical ou par le sujet lui-même ;
- elle offre une meilleure acceptabilité (expériences en prison, en camion) notamment dans le cadre d'actions hors les murs pour dépister les groupes à risque difficiles d'accès ou en cas de prélèvement veineux difficile du fait d'un état veineux altéré (UDI) ;
- couplée aux TROD, elle évite tout prélèvement veineux pour le dépistage ;
- elle permet de réaliser un dépistage combiné du VIH, du VHC et du VHB à partir du sang capillaire ;
- elle permet un diagnostic sérologique complet de l'infection par le VHB portant sur les 3 marqueurs (Ag HBs, Ac anti HBs, Ac anti HBc) mais aussi sur l'Ag HB e ainsi qu'un diagnostic moléculaire (ADN du VHB) aussi bien qualitatif que quantitatif et permet donc de détecter la charge virale.

Toutefois, la technique de recueil sur papier buvard n'est pas aussi sensible que les tests effectués avec la méthode de référence par prélèvement veineux. La diminution de la sensibilité résulte du faible volume de prélèvement de sang total obtenu (5 à 10  $\mu$ L par prélèvement), des techniques d'extraction des acides nucléiques moins performantes que sur plasma ou sérum et de la dégradation des acides nucléiques dans les conditions de stockage extrêmes.

Dans le cadre de l'hépatite B, cette diminution de la sensibilité peut avoir des conséquences notamment chez les patients Ag HB e négatif qui présentent des fluctuations de charge virale dans des niveaux faibles à modérés, ce qui peut avoir pour conséquence de ne pas permettre de les distinguer des patients porteurs inactifs.

Les études sur la quantification de l'ADN virale du VHB à partir de tests buvards ont conduit à des résultats non concordants. Une étude récente de Mohamed *et al.*, a indiqué que la charge virale détectée à partir de sang capillaire prélevé sur test buvard est de 0,65  $\log_{10}$  inférieure à celle détectée sur plasma (151) tandis qu'une étude plus ancienne menée par Jardi *et al.* indiquait que le niveau de charge virale détectée était inférieure à 1  $\log_{10}$  à celle détectée sur plasma (152). Au contraire, Lira *et al.* n'ont trouvé aucune différence significative de détection entre les prélèvements sur buvards et sur plasma (0,21  $\log_{10}$  inférieure pour les buvards) (153).

Ainsi, d'autres études sont nécessaires pour évaluer la sensibilité de quantification de l'ADN viral du VHB à partir de prélèvement sur papiers buvards, tout particulièrement pour les niveaux faibles de charge virale autour des seuils décisionnels cliniques de 2 000 à 20 000 UI/ml.

Par ailleurs, l'utilisation des papiers buvards ne relève pas d'une technique standardisée d'analyse et à ce jour, ils restent réservés à des laboratoires hautement spécialisés en recherche unique-ment.

Les conditions de prélèvement (nécessité d'un bon remplissage des spots), de conservation et de séchage sont extrêmement importantes (conservation rapide du buvard impérative et nécessité de congélation à  $-20^{\circ}\text{C}$  pour un traitement au-delà de 6 jours après le dépôt de sang en raison de la fragilité des acides nucléiques, séchage empêchant le développement de bactéries). Ils nécessitent également des précautions particulières au cours du transport (transport simplifié par rapport à un prélèvement classique, envoi par voie postale possible) et une assurance de la traçabilité. Enfin, un des désavantages de cette technique de prélèvement reste le délai d'obtention des résultats. Le délai de rendu des résultats reste variable et dépendant de l'implication du laboratoire (3-4 jours à 2 semaines) et ne permet pas de limiter les risques de non rendu des résultats (risque de patients perdus de vue).

### **Avis du groupe de travail HAS**

Le groupe de travail considère que ces techniques (tests multiplex, papiers buvards) devront être à moyen terme prises en compte afin d'améliorer les stratégies et le dispositif de dépistage des hépatites, du VIH et des IST en France.

La question du développement des tests Multiplex permettant la détection des anticorps anti-VIH, des anticorps anti-VHC, de l'Ag HBs même si les données actuelles de performances ne sont pas optimales, se posera dans les années à venir, ce qui permettra d'améliorer le dépistage des co-infections. De même, la mise à disposition de tests multiplex permettant la détection des 3 marqueurs de l'infection à VHB pourrait faciliter le développement de la politique vaccinale contre l'hépatite B sous réserve de performances satisfaisantes.

Le groupe a également souligné l'existence des prélèvements déposés sur papiers buvards. Leur acceptabilité semble bonne mais l'analyse (recherche Ac anti-VIH, Ac anti-VHC +/- PCR VHC, Ag HBs et Ac anti-HBs) n'est réalisée que par des centres spécialisés (CNR Hépatites B, C, et delta et le CHU Montpellier) et requiert des conditions particulières de stockage et de transport. Par ailleurs, des difficultés analytiques avec les Ac anti HBs et Ac anti HBc sont également rencontrées sur buvards. Enfin, les résultats sont longs à obtenir (environ 10 à 15 jours).

En France, ces techniques de recueil sont utilisées par un nombre restreint d'associations telles que Médecins du Monde et Gaia dans le cadre d'expérimentations. L'InVS a déjà utilisé ce mode de recueil dans le cadre de précédentes enquêtes en particulier Coquelicot en 2004 puis 2011 et Prevagay 2009 et 2015.

Par ailleurs, l'InVS et l'Inpes (Santé Publique France depuis mai 2016) a mis en place un volet biologique « Barotest » dans le cadre de l'enquête Baromètre santé actuellement en cours. Dans cette enquête, un questionnaire téléphonique ainsi qu'une proposition de dépistage gratuit avec recueil de sang par auto-pique sur papiers buvards sont mis en œuvre. Les prélèvements sont analysés par le CNR Hépatites B, C et delta et le CNR du VIH. Y sont testés les Ac anti-VIH 1 et 2, les Ac anti-VHC (et l'ARN du VHC en cas de positivité des Ac anti-VHC) et l'Ag HBs. Ces données pourraient permettre d'actualiser les données de prévalence de l'enquête nationale de 2004, sous réserve d'effectifs suffisants. Les résultats définitifs sont attendus pour 2017. Les premiers retours sur les premiers mois d'expérimentation indiquent un très bon taux d'acceptation des kits d'auto-prélèvement (>70 %) avec un taux global de participation qui pourrait être conforme à celui attendu (30-35%). L'enquête permettra également de tester l'acceptabilité et la faisabilité d'un dépistage à domicile.

De même, la question des auto-tests a été évoquée mais il n'y a pas, à ce jour, une évaluation sur l'utilisation très récente (depuis septembre 2015) des premiers autotests VIH.

## 5. Recommandations

Les présentes recommandations, élaborées à la demande de la Direction Générale de la Santé, portent sur la place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie actuelle de dépistage de l'hépatite B. Sont exclus du champ des recommandations les auto-tests. Par ailleurs, ces recommandations n'abordent pas les questions du dépistage prénatal, du dépistage sur dons du sang ou d'organes et de l'actualisation des populations cibles du dépistage biologique avec, en particulier, l'élargissement d'une stratégie de dépistage globale du VHB, du VHC et VIH à tous les hommes âgés de 18 à 60 ans, tel que préconisé par le rapport Dhumeaux.

La stratégie de dépistage de l'hépatite B repose actuellement sur la détection des 3 marqueurs de l'infection à VHB par un test Elisa réalisé à partir d'un prélèvement veineux. La recherche des 3 marqueurs d'emblée présente l'avantage de déterminer le statut immunitaire exact de la personne dépistée et donc de répondre au double objectif du dépistage qui vise à identifier :

- Les personnes atteintes d'une hépatite chronique pour permettre leur prise en charge précoce ;
- Les personnes exposées au risque n'ayant jamais eu de contact avec le virus de l'hépatite B afin de leur proposer une vaccination.

Les recommandations sur le dépistage biologique de l'hépatite B établies par la HAS en 2011 rappelaient le principe d'un dépistage ciblé sur facteurs de risque établis par l'Inpes. Le dépistage est en particulier recommandé pour les personnes ayant des pratiques sexuelles à risque (partenaires multiples), les partenaires sexuels ou l'entourage familial de sujets porteurs chroniques de l'Ag HBs, les sujets provenant de zone de moyenne et forte endémie, les usagers de drogues et les détenus.

Le dépistage de l'hépatite B présente donc un intérêt individuel et collectif :

- un intérêt individuel dès lors qu'il vise à faciliter l'accès et l'orientation vers une prise en charge plus précoce de la maladie, ouvrant la voie au traitement de l'hépatite B et à une prise en charge globale permettant de prévenir l'évolution vers des formes avancées de la maladie et de réduire les complications associées au VHB;
- et un intérêt collectif dès lors qu'il conduit à une meilleure connaissance du statut sérologique afin de favoriser l'adoption de comportements de prévention pour limiter la transmission du VHB à autrui, proposer une vaccination contre le virus et réduire le réservoir viral.

Alors que l'activité de dépistage de l'hépatite B en France est importante et en constante augmentation (3,8 millions de sérologies Ag HBs en 2013), le dépistage reste insuffisamment ciblé et il persiste un retard au diagnostic.

La disponibilité sur le marché français de TROD des hépatites virales B et C et du VIH disposant du marquage CE est susceptible de permettre une augmentation de l'offre et de l'accès au dépistage de ces infections et notamment d'atteindre des individus qui ne se font pas ou pas suffisamment dépister par rapport à leur exposition au risque et de les insérer dans un processus de prévention et d'accès aux soins.

La HAS avait déjà préconisé en 2009 le recours au TROD VIH dans certaines situations d'urgence médicales ainsi que la mise en place de projets reposant sur le recours aux TROD VIH dans des structures traditionnelles d'offre de dépistage (Ceggid) ou dans des structures associatives dans le cadre d'un dépistage communautaire. En 2014, elle s'est prononcée en faveur de l'utilisation des TROD VHC en tant qu'offre de dépistage complémentaire au dépistage biologique à destination de publics spécifiques, à savoir les populations à risque éloignées des structures d'accès communs ou les populations non ou insuffisamment dépistées et chez qui les (avantages des) TROD arriveraient plus facilement à convaincre de l'intérêt d'un dépistage immédiat sous réserve de garantie d'un système d'assurance-qualité, de confidentialité et de respect des règles relatives au secret médical.

Dans ce contexte, l'arrivée sur le marché français de tests rapides de détection de l'Ag HBs depuis 2012 nécessite de définir la place des TROD dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B mais aussi d'élargir la réflexion sur la place d'une offre de dépistage combiné du VIH, du VHC et du VHB.

## 5.1 Place des TROD VHB dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B

Le marché des TROD VHB est actuellement restreint en France puisqu'un seul test permettant de détecter l'Ag HBs uniquement (VIKIA® HBsAg, Biomérieux, France), disposant d'un marquage CE sur sang total et correctement évalué, est commercialisé à l'heure actuelle en France.

Bien qu'un test permettant de détecter les anticorps anti-HBs (Toyo Ac anti-HBs, Turlab, Turquie) dispose d'un marquage CE sur sang total, il est insuffisamment évalué et n'est pas encore commercialisé en France.

Le panel de TROD VHB actuellement disponibles ne permet donc pas, de fait d'envisager, comme pour le dépistage biologique, de déterminer le statut immunitaire exact de la personne à risque en un seul temps et de proposer, à la suite du dépistage, une vaccination aux individus à risque non immunisés n'ayant jamais eu de contact avec le virus de l'hépatite B.

Ainsi, la HAS considère que le dépistage par TROD VHB **ne peut aucunement se substituer au dépistage biologique de l'hépatite virale B** en raison de l'indisponibilité de tests rapides permettant de détecter l'ensemble des trois marqueurs de l'infection virale B.

Les performances du test VIKIA HBsAg (Biomérieux, France) sur sang total (sensibilité variant de 59,5% à 96,5% en fonction des conditions de prélèvements et spécificité supérieure à 99,8%) sont suffisamment satisfaisantes pour recommander son utilisation sur sang total bien qu'elles aient été évaluées sur un faible nombre [3] d'études indépendantes des fabricants.

Ainsi, au vu de ces performances,

- la positivité d'un TROD Ag HBs (marqueur directeur d'infection) signe le caractère vraisemblablement actif de l'infection virale (rares faux positifs) et une orientation vers une prise en charge est nécessaire à l'occasion de laquelle un bilan sérologique complet de diagnostic devra être réalisé (avec confirmation de la positivité de l'Ag HBs par méthode immunoenzymatique ELISA) ainsi qu'un bilan et une éventuelle indication de traitement ;
- la négativité du TROD Ag HBs, au moins 3 mois après la date présumée de l'infection, suggère l'absence d'infection ; cependant compte tenu de la moindre sensibilité des TROD, seul le dépistage biologique par méthode immunoenzymatique ELISA permet d'affirmer le résultat et celui-ci doit être encouragé afin de déterminer le statut sérologique exact de la personne dépistée grâce à la recherche des 3 marqueurs de l'infection.

Ainsi, compte tenu de la moindre sensibilité des TROD VHB et du panel de TROD actuellement disponibles, **le dépistage biologique de l'hépatite B fondé sur la recherche des 3 marqueurs de l'infection virale (Ac anti HBc, Ag HBs et Ac anti-HBs) par méthode immuno-enzymatique ELISA reste la référence.**

A l'occasion de ce rapport et du changement de la nomenclature des actes introduisant le dépistage sérologique des 3 marqueurs, la HAS **recommande une harmonisation du taux de prise en charge par l'Assurance Maladie du dépistage sérologique de l'infection à VHB avec celui des dépistages sérologiques de l'infection par le VIH et par le VHC** pour lesquels aucune participation de l'assuré n'est prévue.

Bien que les performances des TROD VHB soient moindres, ils présentent néanmoins des avantages par rapport au dépistage biologique classique qui se vérifient dans le cadre des expérimentations menées en France :

- ▶ la rapidité d'obtention des résultats limitant les risques de perdus de vue associés au délai d'attente existant dans le dispositif classique, la simplicité du dépistage et

sa facilité d'utilisation, l'absence de prélèvement veineux initial en cas d'accès veineux difficile, favorisent l'acceptabilité de cette modalité de dépistage dans toutes les populations ciblées ;

- ▶ la facilité d'accès au dépistage dans un cadre médicalisé et non médicalisé, et dans des structures délocalisées, y compris par le biais de dispositifs mobiles, permet d'aller au plus près des personnes à risque de contamination et/ou éloignées du soin. Ainsi, les taux de positivité de l'Ag HBs constatés dans le cadre des expérimentations avec les TROD VHB sont supérieurs (taux moyen de 4,9%) à ceux constatés dans le cadre du dépistage biologique (0,8%) et confèrent un coût par dépistage positif plus faible (2,6 fois inférieur) par rapport au dépistage en LABM malgré un coût unitaire 2 fois supérieur.

Ainsi, au vu de leurs performances et des résultats des expérimentations menées en France confirmant les avantages des TROD en pratique, la HAS, en accord avec le groupe de travail, recommande l'utilisation des TROD VHB comme un **outil de dépistage complémentaire au dépistage classique dès lors que ce dispositif de dépistage peut se révéler plus adapté pour atteindre des populations à risque non ou insuffisamment dépistées et éloignées des structures d'accès commun.**

Les objectifs du dépistage complémentaire par TROD restent avant tout de :

- **aller au-devant des populations qui ne fréquentent pas les structures habituelles de dépistage** et qui ne se font pas ou pas suffisamment dépister par rapport à leur exposition au risque, notamment par le biais d'actions communautaires et « hors les murs », afin de sensibiliser ces populations aux risques de contamination et de transmission, aux pratiques à risque et afin de leur délivrer les messages essentiels de prévention et de réduction des risques (notamment la vaccination pour le VHB) qu'elles méconnaissent.

Sont particulièrement concernées : les personnes déjà infectées par le VIH ou le VHC et ne faisant pas l'objet d'un suivi médical, les personnes détenues, les travailleurs-se-s du sexe, les personnes les plus isolées, vulnérables et en situation de précarité fréquentant les centres tels que les PASS, les CAARUD, les CSAPA, les milieux associatifs, les lieux d'assistance médico-sociale, de socialisation, ou les populations marginalisées difficiles à atteindre en dehors d'actions spécifiques « hors les murs » ;

- **et révéler les porteurs chroniques qui s'ignorent, tout particulièrement, parmi les populations les plus à risque d'infection** telles que les personnes originaires de zones de forte (Asie du Sud-Est, Afrique sub-saharienne notamment) ou moyenne endémie (Moyen orient, sous-continent indien notamment) et les usagers de drogue, afin de leur proposer un accès au traitement ainsi qu'un suivi spécialisé.

Malgré la disponibilité d'un vaccin efficace et bien toléré, une confirmation sérologique en cas de TROD Ag HBs négatif ainsi que la recherche des 2 autres marqueurs de l'infection virale B apparaissent complexes à envisager systématiquement à l'occasion d'un dépistage par TROD VHB. Les résultats de plusieurs expérimentations françaises sur les pratiques de vaccination post-dépistage chez les sujets à risque non immunisés sont peu encourageants et semblent indiquer que le moment du dépistage n'est pas propice à une vaccination, même si elle est proposée immédiatement et gratuitement.

Compte tenu de ces limites, la HAS considère que le TROD VHB doit être, en premier lieu, utilisé comme un outil de dépistage des individus infectés et non comme un outil d'orientation vers l'immunisation mais ne doit pas se limiter à la seule détection des individus porteurs.

Le dépistage doit rester l'occasion d'une sensibilisation aux moyens de prévention vis-à-vis de l'infection, tant pour l'individu testé que pour l'entourage familial, et en particulier l'intérêt de la vaccination doit être systématiquement rappelé.

Il convient d'inciter les personnes dépistées par TROD et négatives à l'Ag HBs à réaliser un dépistage sérologique complet et de les encourager à accepter une éventuelle proposition

vaccinale tout en tenant compte des types d'actions mises en œuvre et de la diversité des publics touchés par le dépistage complémentaire par TROD.

Par ailleurs, la HAS préconise que les conditions de réalisation de ces tests rapides soient de nature à optimiser les conditions de l'efficience du dispositif de dépistage par TROD VHB et, à ce titre, considère que la question du ciblage des populations est essentielle.

Les expérimentations menées en France avec les TROD VHB indiquent en effet des taux de positivité très variables (allant de 0,2% à 14,0%) et révèlent donc l'importance du ciblage des actions de dépistage proposées en direction des populations où la prévalence est la plus élevée.

Enfin, la HAS considère que les résultats des TROD sur le lien vers le soin sont encourageants mais insiste sur la **nécessité de mettre en place une articulation en amont entre les acteurs du dépistage les structures médico-sociales et les structures de soins.**

Quelques études françaises, dont les résultats devront être confortés par des études de plus grande envergure, suggèrent un impact positif du dépistage par TROD VHB sur le lien vers le soin dès lors qu'une coordination ou des liens sont prévus en amont entre les acteurs et les structures impliquées dans le dépistage, le soin, et le médico-social.

Toutefois, la HAS souligne, qu'à ce jour, il existe encore très peu de données disponibles pour estimer l'impact réel de l'utilisation des TROD VHB sur la réduction des contaminations secondaires et sur l'amélioration du pronostic de l'infection par l'accès plus rapide au traitement. Le suivi et l'évaluation de la mise en œuvre du dépistage des hépatites par TROD est donc nécessaire.

Il paraît opportun de définir en amont des indicateurs de suivi à renseigner en cas de programme de dépistage par TROD et de réaliser une évaluation de l'impact de ces tests sur l'accès aux soins et le pronostic de l'infection.

## 5.2 Vers une approche de dépistage combiné par TROD

Compte tenu des similitudes épidémiologiques en termes de facteurs de risque de contamination, de la fréquence des co-infections et de la possibilité de réaliser des tests groupés, y compris en termes de mutualisation des acteurs et des moyens, **la HAS recommande le développement d'une offre de dépistage combiné des infections sexuellement transmises, y compris par TROD VIH, VHC et VHB.**

A ce titre, toute opportunité de dépistage dans les populations à risque de contamination qui ne fréquentent pas les structures habituelles de dépistage, doit être saisie et justifie la proposition d'un dépistage combiné par TROD VIH, VHC et VHB.

Cette approche s'inscrit également dans les objectifs de la stratégie nationale de santé sexuelle et reproductive concertée, telle que préconisée par le HCSP.

Les résultats des expérimentations menées en France en cas de dépistage combiné par TROD VIH/VHB/VHC, indiquent en effet la faisabilité et la bonne acceptabilité de ce dépistage malgré la nécessité de réaliser trois tests successifs.

La HAS appelle de ses vœux, à la suite du groupe de travail, la disponibilité prochaine d'autres tests rapides avec des performances correctement évaluées par des études indépendantes des fabricants et de mener des études de performances en situation de co-infection.

Elle encourage le développement de TROD multiplex performants pour faciliter le dépistage combiné et la poursuite des recherches sur les méthodes alternatives de prélèvement veineux telles que les papiers buvards.

Dans le cadre du dépistage combiné, le ciblage des populations les plus à risque est également essentiel pour renforcer l'efficience du dispositif de dépistage par TROD et la découverte des infections à VIH, VHB ou VHC.

Peu de données médico-économiques sur le dépistage combiné de ces infections sont encore disponibles, mais une étude américaine réalisée auprès d'usagers de drogues dans des centres de prise en charge de la toxicomanie suggère que le dépistage par TROD VHC seul constitue la stratégie la plus efficiente par rapport au dépistage classique pour un seuil de disposition à payer de 50 000 \$/QALY, alors que la stratégie de dépistage combiné par TROD VHC et VIH deviendrait la stratégie la plus efficiente à un seuil de disposition à payer plus élevé (100 000 \$/QALY). Cette étude souligne donc l'importance de mettre en œuvre des programmes de dépistage par TROD VHC et VIH au plus près des populations où la connaissance du statut vis-à-vis du VIH est faible et la prévalence des deux infections est élevée afin d'optimiser l'efficacité du dispositif. Cependant, ces études ne tiennent pas compte de la réduction du risque de transmission associée à la meilleure connaissance du statut infectieux des individus à risque.

En effet, un des objectifs du dépistage par TROD est également d'améliorer la connaissance du statut sérologique vis-à-vis de ces infections des individus qui ne fréquentent pas les lieux de dépistage habituels afin d'en réduire le risque de transmission inter-individuelle.

Ainsi, la HAS considère que **le dépistage par TROD doit s'inscrire dans un objectif plus global d'éducation pour la santé, de réduction des risques et des dommages** et constitue, pour des populations éloignées du système de soins, une opportunité de contact avec le système de santé permettant de diffuser les messages généraux de prévention vis-à-vis de ces infections et de rappeler l'opportunité pour les personnes dépistées ou leur entourage de recevoir une vaccination contre l'hépatite B.

Compte tenu des données disponibles sur l'état actuel d'utilisation des TROD en France, la HAS préconise que les conditions suivantes soient réunies pour la mise en œuvre optimale d'une offre de dépistage combiné par TROD VIH, VHC et VHB :

- Les modalités d'utilisation, les contraintes de qualité et les exigences réglementaires pour les professionnels de santé et les acteurs du champ médico-social ou associatif doivent être les mêmes que celles établies pour les TROD VIH ;
- La formation des différents acteurs du dépistage, médicaux ou non, doit être étendue à la santé sexuelle des populations concernées et, en particulier, aux infections sexuellement transmissibles dont ces 3 infections ainsi qu'à la vaccination contre l'hépatite B. La réalisation des tests, la communication et le rendu des résultats sont plus complexes au cours du dépistage combiné. La formation doit y être adaptée.

Dans un objectif de simplification et d'uniformisation des démarches, doit être prévu un couplage des formations et des habilitations pour les structures associatives permettant d'obtenir les autorisations pour mettre en œuvre les actions de dépistage combiné par TROD VIH, VHC et VHB.

- L'articulation des réseaux de soins et professionnels de santé spécialisés impliqués dans la prise en charge de ces 3 pathologies avec les structures médico-psycho-sociales et associatives doit être mise en place en amont afin de permettre un accès facilité aux soins et de maintenir les personnes dépistées dans le système de santé (couverture sociale, ...).

Par ailleurs, au vu des résultats favorables des expérimentations, **la HAS considère souhaitable la généralisation du dispositif à un plus grand nombre d'associations volontaires** afin de garantir une répartition plus équilibrée de l'offre de dépistage sur l'ensemble du territoire.

Un meilleur déploiement de ce dispositif en direction des publics ciblés devra également être prévu dans la perspective d'une mise en œuvre optimale de l'offre de dépistage combiné. En effet, actuellement les associations habilitées sont pour la majorité des associations traditionnellement engagées dans la lutte contre le VIH auprès des publics HSH (AIDES, HF prévention, Le Kiosque, notamment). A l'inverse, peu d'associations agissant auprès de PSP ou des UD sont représentées parmi les associations habilitées. Les associations agissant auprès de publics migrants sont modérément représentées (Afrique Avenir, Espoir Etampes, Médecins du Monde).

Par ailleurs, l'absence de prise en charge des TROD en dehors du dispositif de financement des appels à projets des structures médico-sociales et associatives par le FNPEIS, limite leur utilisation dans d'autres structures, notamment en cabinet de médecine générale. D'autres professionnels de santé comme les pharmaciens, qui ne sont pas visés dans la liste de professionnels de santé autorisés à réaliser des TROD, sont pourtant des acteurs majeurs dans le déploiement des autotests VIH et pourraient inciter au dépistage dès lors qu'ils sont volontaires et impliqués dans des réseaux de soins. La réglementation actuelle pourrait évoluer afin **d'élargir le dispositif à ces acteurs**.

**La HAS considère primordial d'assurer un système de financement pérenne et équitable** de ce type de dépistage quels que soient les acteurs. Elle souhaite la disponibilité prochaine d'autres tests rapides afin d'éviter toute situation de monopole sur le marché français et de permettre une régulation des prix des TROD par la concurrence. La HAS suggère également que des **appels d'offres nationaux pour les commandes des TROD**, à l'instar des tests oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A, soient mis en œuvre afin de réduire les coûts des tests pour les acteurs impliqués.

Enfin, compte tenu de données limitées encore disponibles, le suivi de la mise en œuvre du dépistage combiné par TROD VIH/VHC/VHB est nécessaire pour affirmer que les TROD permettront de réduire les diagnostics à un stade avancé de l'infection ou de faciliter l'accès aux soins et l'orientation thérapeutique par rapport au dépistage conventionnel.

**La HAS recommande donc de poursuivre le suivi et l'évaluation de la mise en œuvre de l'offre de dépistage combiné par TROD VIH/VHC/VHB et juge nécessaire de mettre en œuvre des études permettant de documenter l'impact des TROD sur le pronostic des infections et l'efficacité du dispositif de dépistage.**

## Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Critères d'acceptation des spécifications techniques communes pour la mise sur le marché européen des dispositifs de diagnostic de l'hépatite B d'après la décision de la Commission européenne du 3 février 2009 .....	23
Tableau 2 : Caractéristiques des trousse rapides d'orientation diagnostique (Ag HBs) ayant obtenu le marquage CE.....	38
Tableau 3 : Performances des TROD (hors séroconversion) marqués CE, selon les études réalisées par les fabricants .....	41
Tableau 4 : Performances des TROD marqués CE, d'après l'étude Optiscreen B.....	48
Tableau 5 : Performances cliniques (hors séroconversion) des TROD marqués CE, selon la revue de la littérature (études indépendantes).....	50
Tableau 6. Performances des TROD par matrice, d'après la méta-analyse de Shivkumar <i>et al.</i> , 2012 .....	54
Tableau 7. Performances des TROD par matrice, d'après la méta-analyse de Khuroo <i>et al.</i> , 2014.....	57
Tableau 8 : Synthèse des performances sur les matrices d'intérêt des tests rapides d'orientation diagnostique marqués CE à partir des seules études indépendantes .....	59
Tableau 9 : Synthèse des principaux postes associés au dépistage communautaire par TROD VIH et estimation des coûts réels du dépistage communautaire par TROD VHB : .....	79
Tableau 10 : Synthèse des coûts du dépistage en LABM (France Métropolitaine) : .....	81
Tableau 11 : Synthèse des taux de positivité des TROD VHB dans les différentes expérimentations françaises : .....	82
Tableau 12 : Comparaison des coûts d'un dépistage de l'Ag HBs, au regard de leur rendement : .....	83
Figure 1. Diagramme de flux de la sélection des études .....	40

## Abréviations

<b>ADN .....</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>Ag HBs .</b>	Antigène HB de surface
<b>AME .....</b>	Aide médicale d'État
<b>Anaes ...</b>	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
<b>Andem..</b>	Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale
<b>ANRS....</b>	Agence nationale de recherche sur le sida
<b>ANSM ..</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>CAARUD</b>	Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues
<b>CSAPA .</b>	Centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie
<b>CE.....</b>	Communauté européenne
<b>CEESP .</b>	Commission d'évaluation économique et de santé publique
<b>Cetaf .....</b>	Centre technique d'appui et de formation des Centres d'exams de santé
<b>CDAG ..</b>	Centre de dépistage anonyme et gratuit
<b>CDC .....</b>	Center for disease control and prevention
<b>CHC .....</b>	Carcinome hépatocellulaire
<b>CIDDIST</b>	Centre d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmis-
	sibles
<b>CMU.....</b>	Couverture médicale universelle
<b>CMUc ...</b>	Couverture maladie universelle complémentaire
<b>CNAM-TS</b>	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
<b>CNR .....</b>	Centre national de référence
<b>COREVIH</b>	Coordination régionale de la lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine
<b>DGS .....</b>	Direction générale de la santé
<b>DLM .....</b>	Dans les murs
<b>DROM...</b>	Départements et régions d'outre-mer
<b>FNPEIS .</b>	Fonds national de prévention et d'éducation en information sanitaire
<b>HAD .....</b>	Hospitalisation à domicile
<b>HLM .....</b>	Hors les murs
<b>HSH .....</b>	Homme ayant des relations sexuelles avec un homme
<b>ICBS .....</b>	Consortium International pour la sécurité sanguine
<b>ICP .....</b>	Indicateur de contrôle de positivité
<b>InVS .....</b>	Institut National de veille sanitaire
<b>IST .....</b>	Infections sexuellement transmissibles
<b>JO .....</b>	Journal officiel de la République française
<b>LABM....</b>	Laboratoires d'analyse de biologie médicale
<b>MCO.....</b>	Médecine, chirurgie et obstétrique
<b>NABM ...</b>	Nomenclature des actes de biologie médicale
<b>OMS.....</b>	Organisation Mondiale de la Santé

<b>PMSI.....</b>	Programme de médicalisation des systèmes d'information
<b>PSP .....</b>	Personnes en situation de prostitution
<b>RDCR....</b>	Ratio différentiel coût-résultat
<b>SEESP .</b>	Service évaluation économique et santé publique
<b>TROD....</b>	Tests rapides d'orientation diagnostique
<b>UCSA....</b>	Unités de consultations et de soins ambulatoires
<b>UD .....</b>	Usagers de drogues
<b>UDI .....</b>	Usagers de drogues par voie injectable
<b>VHB .....</b>	Virus de l'hépatite B
<b>VHC .....</b>	Virus de l'hépatite C
<b>VHD .....</b>	Virus de l'hépatite delta
<b>VIH .....</b>	Virus de l'immunodéficience humaine

## Annexe 1. Références

1. Ministère de la santé et des sports, Direction générale de la santé. Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012. Paris: Ministère de la santé et des sports; 2009.  
[http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_Hepatites.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatites.pdf)
2. Haute Autorité de Santé. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/argumentaire\\_depistage\\_vih\\_volet\\_2\\_vfv\\_2009-10-21\\_16-49-13\\_375.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/argumentaire_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-49-13_375.pdf)
3. Haute Autorité de Santé. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/place\\_des\\_trod\\_dans\\_la\\_strategie\\_de\\_depistage\\_de\\_vhc-rapport.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/place_des_trod_dans_la_strategie_de_depistage_de_vhc-rapport.pdf)
4. Haute Autorité de Santé. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/place\\_des\\_trod\\_dans\\_la\\_strategie\\_de\\_depistage\\_du\\_vhc\\_-\\_note\\_de\\_cadrage.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/place_des_trod_dans_la_strategie_de_depistage_du_vhc_-_note_de_cadrage.pdf)
5. Haute Autorité de Santé. Place des tests rapides d'orientation diagnostique dans la stratégie de dépistage de l'hépatite virale B. Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/feuille\\_de\\_route\\_trod\\_vhb\\_092015.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/feuille_de_route_trod_vhb_092015.pdf)
6. Dhumeaux D, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Association française pour l'étude du foie, Ministère des affaires sociales et de la santé. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations. Paris: EDK;EDP Sciences; 2014.  
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Prise\\_en\\_charge\\_Hepatites\\_2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf)
7. Haute Autorité de Santé. Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_dpi.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf)
8. Wright TL, Lau JYN. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1993;342(8883):1340-4.
9. Institut de veille sanitaire, Pilonel J, Legrand D, Sommen C, Laperche S. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLL, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010. *Bull Epidémiol Hebdo* 2012;(39-40):438-42.
10. Institut de veille sanitaire, Antona D, Letort M, Lévy-Bruhl D. Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le virus de l'hépatite B en France, 2004-2007. *Bull Epidémiol Hebdo* 2009;(20-21):196-9.
11. Hermanstyn KA, Bangsberg DR, Hennessey K, Weinbaum C, Hahn JA. The association between use of non-injection drug implements and hepatitis C virus antibody status in homeless and marginally housed persons in San Francisco. *J Public Health* 2012;34(3):330-9.
12. Institut de veille sanitaire, Rousseau C, Broche B, Coignard B, Laperche S, Bernet C, *et al.* Cas groupés d'infections aiguës par le virus de l'hépatite B liés à des actes d'acupuncture, Languedoc-Roussillon (France), 2008. *Bull Epidémiol Hebdo* 2011;(12):157-60.
13. Pol S. Epidémiologie et histoire naturelle de l'hépatite B. *Rev Prat* 2005;55(6):599-606.
14. 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. Saint-Denis: INPES; 2005.  
<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/931.pdf>
15. De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, del Ninno E, *et al.* The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118(3):191-4.
16. Pol S, Mallett S, Dhalluin V, Fontaine H. Hépatites virales. *Encycl Méd Chir Maladies infectieuses* 2007;8-065-F-10.

17. Liaw YF, Lin DY, Chen TJ, Chu CM. Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Liver* 1989;9(4):235-41.
18. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, *et al.* Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32(3):294-8.
19. Institut de veille sanitaire. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice: InVS; 2007.  
[http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence\\_b\\_c/vhb\\_france\\_2004.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf)
20. Institut de veille sanitaire. Connaissances, perceptions et attitudes vis-à-vis des hépatites virales B et C en France. Numéro thématique. *Bull Epidémiol Hebdo* 2012;(29-30).
21. Institut de veille sanitaire, Dhumeaux D, Antona D, Letort MJ, Lévy-Bruhl D, Brouard C, *et al.* Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. Numéro thématique. *Bull Epidémiol Hebdo* 2009;(20-21).
22. Institut de veille sanitaire, Dhumeaux D, Brouard C, le Strat Y, Larsen C, Jauffret-Roustide M, *et al.* Hépatites B, C et Delta en France : le dépistage à encourager. *BEH* 2015;(19-20).
23. Institut de veille sanitaire, Septfonds A, Gautier A, Brouard C, Bernillon P, Nicolau J, *et al.* Prévalence, morbidité et mortalité associées aux hépatites B et C chroniques dans la population hospitalisée en France, 2004-2011. *Bull Epidémiol Hebdo* 2014;(12):202-9.
24. Institut de veille sanitaire, Pauti MD, Tomasino A, Mari C, Mathieu C, Kartner A, *et al.* Limiter les opportunités manquées de dépistage des hépatites B et C chez les migrants en situation de précarité : le programme de Médecins du Monde en France. *Bull Epidémiol Hebdo* 2016;(13-14):230-6.
25. Meffre C, le Strat Y, Larocque-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.
26. Institut de veille sanitaire. Hépatite B [Dossier] [En ligne]. Saint-Maurice: INVS; 2015.  
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B>
27. Roudot-Thoraval F, Brouard C. Le dépistage des hépatites virales B et C : un renforcement nécessaire. *Concours méd* 2013;135(4):284-6.
28. Comité médical pour les exilés. La santé des exilés. Rapport Comede 2014. Le Kremlin-Bicêtre: Comede; 2014.
29. Médecins du Monde. Observatoire de l'accès aux droits et aux soins de la mission France. Rapport 2014. Paris: MDM; 2014.  
<http://www.medecinsdumonde.org/actualites/publications/2015/10/17/observatoire-2014-de-lacces-aux-droits-et-aux-soins-en-france>
30. Sahajian F, Voirin N, Vanhems P, Fabry J. Connaissances des populations précaires à propos des hépatites virales B et C. *Rev Epidémiol Santé Publique* 2005;53(1):25-42.
31. Lopez-Quintero C, Shtarkshall R, Neumark YD. Barriers to HIV-testing among Hispanics in the United States: analysis of the National Health Interview Survey, 2000. *AIDS Patient Care STDS* 2005;19(10):672-83.
32. Prost A, Elford J, Imrie J, Petticrew M, Hart GJ. Social, behavioural, and intervention research among people of Sub-Saharan African origin living with HIV in the UK and Europe: literature review and recommendations for intervention. *AIDS Behav* 2008;12(2):170-94.
33. Carnicer-Pont D, de Olalla PG, Cayla JA. HIV infection late detection in AIDS patients of an European city with increased immigration since mid 1990s. *Curr HIV Res* 2009;7(2):237-43.
34. Chappuis M, Pauti MD, Tomasino A, Fahet G, Cayla F, Corty JF. Knowledge of HIV and hepatitis B and C status among people living in extreme poverty in France, in 2012. *Méd Mal Infect* 2015;45(3):72-7.
35. Institut de veille sanitaire, Pioche C, Brouard C, Chevaliez S, Alric L, Couzigou P, *et al.* Hépatite B chronique : prise en charge en France entre 2008 et 2011. *Bull Epidémiol Hebdo* 2014;(12):210-6.
36. Institut de veille sanitaire, Dray-Spira R, Gigonzac V, Vignier N, Pannetier J, Sogni P, *et al.* Caractéristiques des personnes originaires d'Afrique subsaharienne suivies pour une hépatite B chronique en Île-de-France en 2012-2013. Données de l'enquête ANRS-Parcours. *Bull Epidémiol Hebdo* 2015;(19-20):339-47.

37. Institut de veille sanitaire, Sauvage C, Pascal X, Weill-Barillet L, Molinier M, Pillonel J, *et al.* Prévalence de l'antigène HBs dans deux populations exposées : les usagers de drogues (ANRS-Coquelicot 2011-2013) et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (Prevagay 2009) à Paris, France. *Bull Epidémiol Hebdo* 2015;(19-20):353-9.
38. Institut de veille sanitaire, Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Piroth L, *et al.* Prévalence des co-infections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004. *BEH* 2005;(23):109-12.
39. Morlat P, Conseil national du sida, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. Prise en charge médicale des patients vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. Paris: La Documentation française; 2013. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Morlat\\_2013\\_Mise\\_en\\_ligne.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf)
40. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013;57(1):249-57.
41. Piroth L, Pol S, Lacombe K, Miaillhes P, Rami A, Rey D, *et al.* Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010;53(6):1006-12.
42. Lacombe K, Massari V, Girard PM, Serfaty L, Gozlan J, Pialoux G, *et al.* Major role of hepatitis B genotypes in liver fibrosis during coinfection with HIV. *AIDS* 2006;20(3):419-27.
43. Boyd A, Lacombe K, Miaillhes P, Gozlan J, Bonnard P, Molina JM, *et al.* Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *J Viral Hepat* 2010;17(1):65-76.
44. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378(9785):73-85.
45. Servant-Delmas A, Duong Ly T, Hamon C, Houdah AK, Laperche S. Comparative performance of three rapid HBsAg assays for detection of HBs diagnostic escape mutants in clinical samples [letter]. *J Clin Microbiol* 2015;53(12):3954-5.
46. Institut de veille sanitaire. Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence volontaires. Données épidémiologiques 2001-2007 [En ligne]. Saint-Maurice: INVS; 2009. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-C/Surveillance-nationale-de-l-hepatite-C-a-partir-des-poles-de-reference-volontaires/Donnees-epidemiologiques-2001-2007>
47. Institut de veille sanitaire. Surveillance nationale de l'hépatite B chronique à partir des pôles de référence et réseaux hépatites volontaires. Données épidémiologiques 2008-2012 [En ligne]. Saint-Maurice: INVS; 2014. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B/Surveillance-nationale-de-l-hepatite-B-chronique-a-partir-des-poles-de-reference-et-reseaux-hepatites-volontaires/Donnees-epidemiologiques-2008-2012>
48. Institut de veille sanitaire, Chiron E, Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Chemlal K, Valantin MA, *et al.* Prévalence de l'infection par le VIH et le virus de l'hépatite C chez les personnes détenues en France. Résultats de l'enquête Prévacar 2010. *Bull Epidémiol Hebdo* 2013;(35-36):445-50.
49. Claudon-Charpentier A, Hoibian M, Glasser P, Lalanne H, Pasquali JL. La population toxicomane incarcérée : séroprévalences du virus d'immunodéficience humaine et des virus des hépatites B et C peu après la mise sur le marché de la buprénorphine. *Rev Méd Interne* 2000;21(6):505-9.
50. Institut de veille sanitaire, Brouard C, Bousquet V, Léon L, Pioche C, Lot F, *et al.* Incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique en France en 2010, enquête LaboHep 2010. *Bull Epidémiol Hebdo* 2013;(19):210-3.
51. Institut de veille sanitaire, Brouard C, Pioche C, Leon L, Lot F, Pillonel J, *et al.* Incidence et modes de transmission de l'hépatite B aiguë diagnostiquée en France, 2012-2014. *Bull Epidémiol Hebdo* 2016;(13-14):237-43.
52. Institut de veille sanitaire, Péquignot F, Hillon P, Antona D, Ganne N, Zarski JP, *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 Epidémiol Hebdo* 2008;(27):237-40.
53. Institut de veille sanitaire, Lévy-Bruhl D, Rebière I, Desenclos JC, Drucker J. Comparaison

entre les risques de première atteinte démyélinisante centrale aiguë et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B. Bull. Épidémiol. Hebdo 1999;(9).

54. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal Officiel 2004;11 août.

55. Haut conseil de la santé publique. Objectifs de santé publique. Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Propositions. Paris: HCSP; 2010. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Haut\\_conseil\\_de\\_la\\_sante\\_publicque\\_-\\_Objectifs\\_de\\_sante\\_publicque.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Haut_conseil_de_la_sante_publicque_-_Objectifs_de_sante_publicque.pdf)

56. Haut conseil de la santé publique. Evaluation du Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2013. Paris: HCSP; 2013. [http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130416\\_evaluationplanhepBC0912.pdf](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130416_evaluationplanhepBC0912.pdf)

57. Haute Autorité de Santé. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c)

58. Parlement européen, Conseil européen. Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Journal Officiel des Communautés Européennes 1998;7 décembre:L 331/1-37.

59. Commission européenne. Décision de la Commission du 3 février 2009 modifiant la décision 2002/364/CE portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Journal Officiel de l'Union Européenne 2009;10 février:L 39/4-49.

60. Arrêté du 11 juin 2013 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques. Journal Officiel 2013;15 juin.

61. Arrêté du 28 mai 2010 fixant les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et les conditions de réalisation du test rapide

d'orientation diagnostique dans les situations d'urgence. Journal Officiel 2010;9 juin.

62. Arrêté du 9 novembre 2010 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2). Journal Officiel 2010;17 novembre.

63. Conseil d'Etat. Décision n° 371236 du 8 avril 2015 du Conseil d'Etat statuant au contentieux. Journal Officiel 2015;11 avril:6539.

64. 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. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Hepatites\\_virales\\_recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Hepatites_virales_recos.pdf)

65. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Diagnostic biologique des hépatites virales. Concours méd 1996;118(Suppl 39):3-22.

66. Direction générale de la santé, Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire DGS/SD5C/DHOS/E 2 n°2004-532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B. Bulletin Officiel 2004;2004/48.

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

68. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Vaccination contre le virus de l'hépatite B. Réunion de consensus. Mercredi 10 septembre et jeudi 11 septembre 2003, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris. Texte des recommandations. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2003. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB\\_recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB_recos.pdf)

69. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Dépistage de l'hépatite B. Repères pour votre pratique. Saint-Denis: INPES; 2014. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1497.pdf>

70. Direction générale de l'offre de soins, Direction générale de la santé, Direction générale de la cohésion sociale, Direction de la sécurité sociale, Direction de l'administration pénitentiaire, Direction de la protection judiciaire de la jeunesse. Circulaire interministérielle N°DGOS/DSR/DGS/DGCS/DSS/DAP/DPJJ/2012/373 du 30 octobre 2012 relative à la publication du guide méthodologique sur la prise en charge sanitaire des personnes placées sous main de justice. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; Ministère de la justice; 2012.  
[http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/11/cir\\_36019.pdf](http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/11/cir_36019.pdf)
71. Direction générale de la santé, Direction de l'hospitalisation, Direction de l'administration pénitentiaire. Circulaire DGS/DH/DAP n°96-739 du 5 décembre 1996 relative à la lutte contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en milieu pénitentiaire : prévention, dépistage, prise en charge sanitaire, préparation à la sortie et formation des personnels. Bulletin Officiel 1996;96/52:245-60.
72. Haute Autorité de Santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Mise à jour mai 2016. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_547976/fr/suivi-et-orientation-des-femmes-enceintes-en-fonction-des-situations-a-risque-identifiees?xtmc=&xtrc=4](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_547976/fr/suivi-et-orientation-des-femmes-enceintes-en-fonction-des-situations-a-risque-identifiees?xtmc=&xtrc=4)
73. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Biologie médicale. Nomenclature des actes. Paris: CNAMTS; 2014.  
[http://www.codage.ext.cnamts.fr/f\\_mediam/fo/nabm/DOC.pdf](http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf)
74. Institut de veille sanitaire, Brouard C, Léon L, Pioche C, Bousquet V, Semaille C, *et al.* Dépistage des hépatites B et C en France en 2010, enquête LaboHep 2010. Bull Epidémiol Hebdo 2013;(19):205-9.
75. Institut de veille sanitaire, Pioche C, Léon L, Larsen C, Lot F, Pillonel J, *et al.* Dépistage des hépatites B et C en France en 2013, enquête LaboHep. Bull Epidémiol Hebdo 2015;(26-27):478-84.
76. Institut de veille sanitaire. Surveillance de l'activité de dépistage de l'antigène (Ag) HBs dans les Consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) France, 2010-2013 [En ligne]. Saint-Maurice: INVS; 2015.  
[http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B/Surveillance-de-l-activite-de-](http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B/Surveillance-de-l-activite-de-depistage-de-l-hepatite-B/Donnees-epidemiologiques-sur-le-depistage-de-l-hepatite-B-dans-les-Consultations-de-depistage-anonyme-et-gratuit-CDAG/Surveillance-de-l-activite-de-depistage-de-l-antigene-Ag-HBs-dans-les-Consultations-de-depistage-anonyme-et-gratuit-CDAG-France-2010-2013)
- [depistage-de-l-hepatite-B/Donnees-epidemiologiques-sur-le-depistage-de-l-hepatite-B-dans-les-Consultations-de-depistage-anonyme-et-gratuit-CDAG/Surveillance-de-l-activite-de-depistage-de-l-antigene-Ag-HBs-dans-les-Consultations-de-depistage-anonyme-et-gratuit-CDAG-France-2010-2013](http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B/Surveillance-de-l-activite-de-depistage-de-l-hepatite-B/Donnees-epidemiologiques-sur-le-depistage-de-l-hepatite-B-dans-les-Consultations-de-depistage-anonyme-et-gratuit-CDAG/Surveillance-de-l-activite-de-depistage-de-l-antigene-Ag-HBs-dans-les-Consultations-de-depistage-anonyme-et-gratuit-CDAG-France-2010-2013)
77. Institut de veille sanitaire, Gautier A, Jestin C. Pratiques de dépistage des hépatites virales par les médecins généralistes, France, 2009. BEH Web [revue en ligne] 2011;(1).
78. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Cadet-Taïrou A, Coquelin A, Toufik A. Première enquête nationale sur les usagers des CAARUD. Tendances 2008;(61).
79. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Cadet-Taïrou A. Résultats ENA-CAARUD 2010. Profils et pratiques des usagers. Saint-Denis: OFDT; 2012.  
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxacs9.pdf>
80. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Rapport national 2013 (données 2012) à l'OEDT par le point focal français du réseau Reitox. Saint-Denis La Plaine: OFDT; 2013.  
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efnxoftb.pdf>
81. Institut de veille sanitaire, Chemlal K, Bouscaillou J, Jauffret-Roustide M, Semaille C, Barbier C, *et al.* Offre de soins en milieu carcéral en France : infection par le VIH et les hépatites. Enquête Prévacar, 2010. Bull Epidémiol Hebdo 2012;(10-11):131-4.
82. Institut de veille sanitaire, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. Enquête Presse Gay 2004. Saint-Maurice: INVS; 2004.  
[http://www.invs.sante.fr/publications/2007/epg\\_2004/epg\\_2004.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/epg_2004/epg_2004.pdf)
83. Institut de veille sanitaire, Brouard C, Larsen C, Pioche C, Jauffret-Roustide M, Pillonel J, *et al.* Point épidémiologique sur les hépatites B et C. Focus sur le dépistage. 86ème rencontre du Crips Île-de-France. 15 avril 2013 [communication] 2013.
84. Brouard C, Gautier A, Saboni L, Jestin C, Semaille C, Beltzer N. Hepatitis B knowledge, perceptions and practices in the French general population: the room for improvement. BMC Public Health 2013;13:576.

85. Institut de veille sanitaire. Couverture vaccinale. Données. Hépatite B [dossier] [En ligne]. Saint-Maurice: InVS; 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Hepatitis-B>
86. Launay O, le Strat Y, Tosini W, Kara L, Quelet S, Lévy S, *et al.* Impact of free on-site vaccine and/or healthcare workers training on hepatitis B vaccination acceptability in high-risk subjects: a pre-post cluster randomized study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(10):1033-9.
87. Institut de veille sanitaire, Gautier A, Jestin C. Opinions et pratiques des médecins généralistes vis-à-vis de la vaccination contre l'hépatite B, France, 2009. *Bull Epidemiol Hebdo* 2012;(29-30):339-42.
88. Centers for Disease Control and Prevention, Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, *et al.* Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-8).
89. American Association for the Study of Liver Diseases, Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50(3):661-2.
90. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for routine testing and follow-up for chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Atlanta: CDC; 2008. <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/PDFs/ChronicHepBTestingFlwUp.pdf>
91. Institute of Medicine. Hepatitis and liver cancer. A national strategy for prevention and control of hepatitis B and C. Washington: The National Academies Press; 2010. <http://www.cdc.gov/hepatitis/pdfs/iom-hepatitisandlivercancerreport.pdf>
92. U.S. Preventive Services Task Force, LeFevre ML. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161(1):58-66.
93. U.S. Preventive Services Task Force, Chou R, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Khangura J, *et al.* Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2014;161(1):31-45.
94. American Academy of Family Physicians. Hepatitis. Hepatitis B virus chronic infection. Clinical preventive service recommendation [En ligne] 2014. <http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/hepatitis.html>
95. International Union against Sexually Transmitted Infections, World Health Organization, Brook G, Soriano V, Bergin C. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections, 2010. *Int J STD & AIDS* 2010;21(10):669-78.
96. Almasio PL, Babudieri S, Barbarini G, Brunetto M, Conte D, Dentico P, *et al.* Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B and C in special population groups (migrants, intravenous drug users and prison inmates). *Dig Liver Dis* 2011;43(8):589-95.
97. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, *et al.* Aktualisierung der S 3-leitlinie zur prophylaxe, diagnostik und therapie der hepatitis-B-virusinfektion. *Z Gastroenterol* 2011;49(7):871-930.
98. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, *et al.* Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2010;48(2):289-351.
99. National Institute for Health and Care Excellence. Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection. NICE public health guideline 43. London: NICE; 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph43/resources/hepatitis-b-and-c-testing-people-at-risk-of-infection-1996356260293>
100. British HIV Association, Wilkins E, Nelson M, Agarwal K, Awoyemi D, Barnes E, *et al.* British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013. *HIV Med* 2013;14(Suppl 4):1-71.
101. Bottero J, Brouard C, Roudot-Thoraval F, Deuffic-Burban S, Hofliger P, Abergel A, *et al.* 2014 French guidelines for hepatitis B and C screening: a combined targeted and mass testing strategy of chronic viruses namely HBV, HCV and HIV [prépublication en ligne]. *Liver Int* 2016.

102. Champenois K, Le Gall JM, Jacquemin C, Jean S, Martin C, Rios L, *et al.* ANRS-COMTEST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open* 2012;2(2):e000693.
103. Lorente N, Preau M, Vernay-Vaisse C, Mora M, Blanche J, Otis J, *et al.* Expanding access to non-medicalized community-based rapid testing to men who have sex with men: an urgent HIV prevention intervention (the ANRS-DRAG study). *PLoS One* 2013;8(4):e61225.
104. Institut de veille sanitaire, Picard O, Valin N, Fonquernie L, Ouazene Z, Guyon H, *et al.* Tests rapides d'orientation et de diagnostic du VIH en CDAG : impact sur le rendu des autres sérologies et intérêt de la mise en place de mesures de rappel des consultants perdus de vue. *Bull Epidémiol Hebdo* 2011;(42):438-41.
105. Ministère de la santé et des sports. Plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014. Paris: Ministère de la santé et des sports; 2010.  
[http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_lutte\\_contre\\_le\\_VIH-SIDA\\_et\\_les\\_IST\\_2010-2014.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf)
106. Lin YH, Wang Y, Loua A, Day GJ, Qiu Y, Nadala ECB, *et al.* Evaluation of a new hepatitis B virus surface antigen rapid test with improved sensitivity. *J Clin Microbiol* 2008;46(10):3319-24.
107. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Lemoine M, Carrat F, Collignon A, *et al.* Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France. *J Hepatol* 2013;58(3):473-8.
108. Bottero J, Boyd A, Lemoine M, Carrat F, Gozlan J, Collignon A, *et al.* Current state of and needs for hepatitis B screening: results of a large screening study in a low-prevalent, metropolitan region. *PLoS One* 2014;9(3):e92266.
109. Chevaliez S, Challine D, Naija H, Luu TC, Laperche S, Nadala L, *et al.* Performance of a new rapid test for the detection of hepatitis B surface antigen in various patient populations. *J Clin Virol* 2014;59(2):89-93.
110. Njai HF, Shimakawa Y, Sanneh B, Ferguson L, Ndow G, Mendy M, *et al.* Validation of rapid point-of-care (POC) tests for the detection of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in field and laboratory settings in The Gambia, West Africa. *J Clin Microbiol* 2015;53(4):1156-63.
111. Geretti AM, Patel M, Sarfo FS, Chadwick D, Verheyen J, Fraune M, *et al.* Detection of highly prevalent hepatitis B virus coinfection among HIV-seropositive persons in Ghana. *J Clin Microbiol* 2010;48(9):3223-30.
112. Birguel J, Ndong JG, Akhavan S, Moreau G, Sobnangou JJ, Aurenche C, *et al.* Marqueurs d'infection par virus des hépatites B, C et D et vaccination contre l'hépatite B chez des personnels de santé d'un district rural du Cameroun [lettre]. *Méd Trop* 2011;71(2):201-2.
113. Ducancelle A, Abgueguen P, Birguel J, Mansour W, Pivert A, Le Guillou-Guillemette H, *et al.* High endemicity and low molecular diversity of hepatitis B virus infections in pregnant women in a rural district of North Cameroon. *PLoS One* 2013;8(11):e80346.
114. Hirzel C, Pfister S, Gorgievski-Hrisoho M, Wandeler G, Zuercher S. Performance of HBsAg point-of-care tests for detection of diagnostic escape-variants in clinical samples. *J Clin Virol* 2015;69:33-5.
115. Medina Cruz H, de Paula Scalioni L, Salet de Paula V, Ferreira da Silva E, Rodrigues do Ó KM, Pádua Milagres FA, *et al.* Evaluating HBsAg rapid test performance for different biological samples from low and high infection rate settings & populations. *BMC Infect Dis* 2015;15(1):548.
116. World Health Organization. Hepatitis B surface antigen assays: operational characteristics (phase I). Geneva: WHO; 2001.  
[http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/en/hep\\_B\\_rep1.pdf](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/en/hep_B_rep1.pdf)
117. International Consortium for Blood Safety, ICBS-Europe. HBV Test Kit Evaluation Results [En ligne]. New York ; Düsseldorf: ICBS; 2004.  
<http://www.icbs-web.org/page31.html>
118. Scheiblaue H, El-Nageh M, Diaz S, Nick S, Zeichhardt H, Grunert HP, *et al.* Performance evaluation of 70 hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) assays from around the world by a geographically diverse panel with an array of HBV genotypes and HBsAg subtypes. *Vox Sang* 2010;98(3 Pt 2):403-14.
119. Ghosh M, Nandi S, Dutta S, Saha MK. Detection of hepatitis B virus infection: a systematic review. *World J Hepatol* 2015;7(23):2482-91.
120. Maity S, Nandi S, Biswas S, Sadhukhan SK, Saha MK. Performance and diagnostic usefulness of commercially available enzyme linked

immunosorbent assay and rapid kits for detection of HIV, HBV and HCV in India. *Virol J* 2012;9:290.

121. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pai NP. Rapid point-of-care first-line screening tests for hepatitis B infection: a meta-analysis of diagnostic accuracy (1980-2010). *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1306-13.

122. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.

123. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, *et al.* The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003;138(1):W1-12.

124. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-12).

125. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Accuracy of rapid point-of-care diagnostic tests for hepatitis b surface antigen: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(3):226-40.

126. Hwang SH, Oh HB, Choi SE, Kim HH, Chang CL, Lee EY, *et al.* [Meta-analysis for the pooled sensitivity and specificity of hepatitis B surface antigen rapid tests]. *Korean J Lab Med* 2008;28(2):160-8.

127. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Carrat F, Collignon A, Boo N, *et al.* Effectiveness of HBV rapid tests in involvement of care. Results of a randomized, multicenter study [poster]. Abstracts of The International Liver Congress™ 2014 – 49th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, London, United Kingdom, april 9-13 2014. *J Hepatol* 2014;60(Suppl 1):S520.

128. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Carrat F, Lemoine M, Rougier H, *et al.* Effectiveness of hepatitis B rapid tests toward linkage-to-care: results of a randomized, multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(6):633-9.

129. Pialoux G, Reydellet N, Plenel E, Rouzioux C, C. C, Jauffret-Roustide M, *et al.* Premiers résultats de l'étude ANRS-CUBE : triple dépistage VIH-VHC-VHB par tests rapides dans trois populations prioritaires à Paris [Communication orale] 8ème conférence internationale

francophone VIH/hépatites AFRAVIH, 20-23 avril 2016, Le Square-Bruxelles [En ligne] 2016. [http://www.afravih2016.org/images/Programme/Livre\\_des\\_resumes\\_CO.pdf](http://www.afravih2016.org/images/Programme/Livre_des_resumes_CO.pdf)

130. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Nau J, Pauti MD, Girard PM, *et al.* L'utilisation de tests d'orientation diagnostique VIH, VHB, VHC améliore la prise en charge [poster]. 15es Journées nationales d'infectiologie, Bordeaux, Palais des congrès, 11-13 juin 2014. *Méd Mal Infect* 2014;44(2014):90.

131. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Carrat F, Nau J, Pauti MD, *et al.* Simultaneous human immunodeficiency virus-hepatitis B-hepatitis C point-of-care tests improve outcomes in linkage-to-care: results of a randomized control trial in persons without healthcare coverage. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(4):ofv162.

132. Dionou S, Samba MC, Benamar N, Edeb N, Laprevotte M, Lupin C, *et al.* Programme de dépistage des virus VIH et des hépatites dans les foyers de travailleurs migrants d'Afrique à Paris : expérience d'une approche de santé globale, culturelle et communautaire médicalisée [communication orale] 8e conférence internationale francophone VIH/hépatites AFRAVIH, 20-23 avril 2016, Le Square-Bruxelles [En ligne] 2016. [http://www.afravih2016.org/images/Programme/Livre\\_des\\_resumes\\_CO.pdf](http://www.afravih2016.org/images/Programme/Livre_des_resumes_CO.pdf)

133. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Lemoine M, Girard PM, Lacombe K. Pratiques de vaccination post-dépistage hépatite B. *Rev Epidemiol Santé Publ* 2013;61(Suppl 4):S260-1.

134. Eze O. Couverture vaccinale contre l'hépatite B des populations à risque : prise en charge des patients séronégatifs à la maison d'arrêt des Baumettes [thèse]. Marseille: Faculté de médecine; 2014.

135. Schackman BR, Leff JA, Barter DM, DiLorenzo MA, Feaster DJ, Metsch LR, *et al.* Cost-effectiveness of rapid hepatitis C virus (HCV) testing and simultaneous rapid HCV and HIV testing in substance abuse treatment programs. *Addiction* 2015;110(1):129-43.

136. Franzeck FC, Ngwale R, Msongole B, Hamisi M, Abdul O, Henning L, *et al.* Viral hepatitis and rapid diagnostic test based screening for HBsAg in HIV-infected patients in rural Tanzania. *PLoS One* 2013;8(3):e58468.

137. Institut de veille sanitaire, Brouard C, Le Strat Y, Pillonel J, Larsen C, Semaille C.

Characteristics of undiagnosed HBV or HCV chronically infected population in France: a need for reconsidering testing strategies [abstract]. *J Hepatol* 2014;60(1):S36.

138. Institut de veille sanitaire, Sarr A, Itodo O, Bouché N, Caté L, Faliu B. Dépistage communautaire par tests rapides (TROD) VIH en France sur une période de trois ans, 2012-2014. *Bull Epidémiol Hebdo* 2015;(40-41):772-8.

139. Institut de veille sanitaire, Mortier E, Ichou H, Nikpay F, Simonpoli AM. Acceptabilité du dépistage rapide du VIH dans un service d'urgence hospitalier d'Île-de-France, janvier-avril 2008. *Bull Epidémiol Hebdo* 2008;(45-46):457-60.

140. Casalino E, Bernot B, Bouchaud O, Alloui C, Choquet C, Bouvet E, *et al.* Twelve months of routine HIV screening in 6 emergency departments in the Paris area: results from the ANRS URDEP study. *PLoS One* 2012;7(10):e46437.

141. D'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, Le Vu S, Pateron D, Renaud B, *et al.* Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 emergency departments. *Arch Intern Med* 2012;172(1):12-20.

142. Gauthier R, Livrozet JM, PrevotEAU du Clary F, Taulera O, Bouée S, Aubert JP, *et al.* Feasibility and acceptability of rapid HIV test screening (DEPIVIH) by French family physicians. *Méd Mal Infect* 2012;42(11):553-60.

143. Jolivet A, Sangaré I, Dimanche S, Levy-Loeb M, Adriouch L, Gaubert-Maréchal E, *et al.* Les tests rapides d'orientation diagnostiques (TROD) du VIH par les médecins libéraux : bilan d'un an d'expérimentation en Guyane. *BVS Antilles-Guyane* 2012;(12):18-20.

144. Direction générale de la santé. Bilan à mi-parcours. Plan national de lutte contre le VIH/sida et les IST 2010-2014. Paris: DGS; 2013. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Note\\_d\\_information\\_2015\\_27t0.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Note_d_information_2015_27t0.pdf)

145. Haut conseil de la santé publique. Santé sexuelle et reproductive. Paris: HCSP; 2016. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=550>

146. Institut de veille sanitaire, Prazuck T, Ducasse E, Huard E, Languille A, Sandberg F, *et al.* Tests rapides d'orientation et de diagnostic (TROD) en CDAG : impact sur le rendu des autres sérologies et intérêt de la mise en place de mesures de rappel des consultants perdus de vue. *Bull Epidémiol Hebdo* 2013;(30):369-76.

147. Pai NP, Dhurat R, Potter M, Behlim T, Landry G, Vadnais C, *et al.* Will a quadruple multiplexed point-of-care screening strategy for HIV-related co-infections be feasible and impact detection of new co-infections in at-risk populations? Results from cross-sectional studies. *BMJ Open* 2014;4(12):e005040.

148. Fisher DG, Hess KL, Erlyana E, Reynolds GL, Cummins CA, Alonzo TA. Comparison of Rapid Point-of-Care Tests for Detection of Antibodies to Hepatitis C Virus. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(3):ofv101.

149. Clement F, Dewint P, Leroux-Roels G. Evaluation of a new rapid test for the combined detection of hepatitis B virus surface antigen and hepatitis B virus e antigen. *J Clin Microbiol* 2002;40(12):4603-6.

150. Akanmu AS, Esan OA, Adewuyi JO, Davies AO, Okany CC, Olatunji RO, *et al.* Evaluation of a rapid test kit for detection of HBsAg/eAg in whole blood: a possible method for pre-donation testing. *Afr J Med Med Sci* 2006;35(1):5-8.

151. Mohamed S, Raimondo A, Pénaranda G, Camus C, Ouzan D, Ravet S, *et al.* Dried blood spot sampling for hepatitis B virus serology and molecular testing. *PLoS One* 2013;8(4):e61077.

152. Jardi R, Rodriguez-Frias F, Buti M, Schaper M, Valdes A, Martinez M, *et al.* Usefulness of dried blood samples for quantification and molecular characterization of HBV-DNA. *Hepatology* 2004;40(1):133-9.

153. Lira R, Maldonado-Rodriguez A, Rojas-Montes O, Ruiz-Tachiquin M, Torres-Ibarra R, Cano-Dominguez C, *et al.* Use of dried blood samples for monitoring hepatitis B virus infection. *Virol J* 2009;6:153.

## Annexe 2. Stratégie de recherche documentaire

### Stratégie de recherche dans Medline et Pascal

Type d'étude / Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
<b>TROD</b>			
<b>Recommandations, Conférences de consensus</b>		janv. 10 – mai 16	1
Etape 1	(DRW HBsAg)/ti,ab OR (GD 631 Real Quant B)/ti,ab OR (VIKIA HBsAg)/ti,ab OR (TOYO HBsAg)/ti,ab OR (HBV 2 Panel)/ti,ab OR (HBV 3 Panel)/ti,ab OR (HBV 5 Panel)/ti,ab OR (IHBsg 402)/ti,ab OR (HBsAg Dipstick) OR (TOYO V2)/ti,ab		
OR			
Etape 2	(hepatit* B OR HBV OR VHB OR HBsAg OR anti-HBs)/ti,ab OR (Hepatitis B virus OR Hepatitis B OR Hepatitis B Antibodies OR Hepatitis B Antigens)/de		
AND			
Etape 3	(point of care OR dried blood spot*)/ti,ab OR Point-of-Care Systems/de		
OR			
Etape 4	(VIKIA OR TOYO OR Icare OR Quick Profile OR QuickProfile OR BinaxNow OR Daina Screen OR Serodia OR Virucheck OR Hexagon OR Hepacard OR SD Bioline OR One Check OR First Response)/ti,ab		
OR			
Etape 5	(rapid test* OR rapid assay* OR rapid immunoassay* OR rapid method* OR rapid detect* OR rapid kit* OR rapid immuno assay* OR quick test* OR quick assay* OR quick immunoassay* OR quick method* OR quick detect* OR quick kit* OR quick immuno assay* OR test* rapide* OR methode* rapide* OR detect* rapide*)/ti,ab		
OR			
Etape 6	(immuno chromatograph* OR immuno-chromatograph* OR immunochromatograph* OR flow through OR flow-through OR flowthrough)/ti,ab OR ((Immunoassay AND Chromatography) OR Immunochromatography)/de		
OR			
Etape 7	(screen* OR depist* OR diagnos* OR detect* OR test*)/ti OR (Mass Screening OR Blood/virology)/de		
AND			
Etape 8	(rapid* OR quick*)/ti OR (BioMerieux OR Diagnostics Real World OR Turklab OR Lumiquick OR Alere OR Inverness Medical Innovations OR Abbott OR Fujirebio OR Hybritech OR Tulip Group OR Human Diagnostics Worldwide OR Cypress OR Mitra OR Genedia OR Daewoong OR Standard Diagnostics OR Asan OR Atlas Medical OR Acon OR Intec OR Blue Cross OR DIMA OR Biosynex OR Cortez OR MP diagnostics OR Medmira OR Premium Corporation)/ti,ab		
OR			
Etape 9	(Hepatitis B/blood,diagnosis,immunology OR Hepatitis B virus/immunology OR Hepatitis B Antibodies/analysis,blood OR Hepatitis B Antigens/diagnostic use,immunology)/de		
AND			
Etape 8			
AND			
Etape 10	(consensus OR guideline* OR position paper OR recommendation*		

	OR recommandation* OR statement* OR guidance*)/ti OR health planning guidelines/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline)/type		
<b>Metaanalyses, Revues systématiques</b>		janv. 10 – mai 16	5
Etape 1 OR (Etape 2 AND (Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 6)) OR (Etape 7 AND Etape 8) OR (Etape 9 AND Etape 8)			
AND			
Etape 11	(meta analys* OR metaanalys*)/ti,ab OR meta-analysis/type OR (systematic* review* OR systematic* overview* OR systematic* search* OR systematic* research*)/ti,ab OR (cochrane database syst rev OR Health Technol Assess)/revue		
<b>Essais cliniques</b>		janv. 10 – mai 16	57
Etape 1 OR (Etape 2 AND (Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 6)) OR (Etape 7 AND Etape 8) OR (Etape 9 AND Etape 8)			
AND			
Etape 12	clinical trial*/ti,ab OR (Clinical Trial OR Controlled Clinical Trial)/type OR (multicenter stud* OR multicentre stud*)/ti,ab OR multicenter study/type OR cross over stud*/ti,ab OR Cross-Over Studies/de OR versus/ti OR comparative stud*/ti,ab OR Comparative Study/type OR random*/ti,ab OR Random Allocation/de OR randomized controlled trial/de OR single blind/ti,ab OR Single-Blind Method/de OR double blind/ti,ab OR Double-Blind Method/de		
<b>Etudes de cohortes</b>		janv. 10 – mai 16	26
Etape 1 OR (Etape 2 AND (Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 6)) OR (Etape 7 AND Etape 8) OR (Etape 9 AND Etape 8)			
AND			
Etape 13	Cohort Studies/de OR (cohort* OR follow up stud*)/ti OR Follow-Up Studies/de OR prospective stud*/ti OR Prospective Studies/de OR longitudinal stud*/ti OR Longitudinal Studies/de		
<b>Performances</b>		janv. 10 – mai 16	112
Etape 1 OR (Etape 2 AND (Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 6)) OR (Etape 7 AND Etape 8) OR (Etape 9 AND Etape 8)			
AND			
Etape 14	(sensibility OR sensitive OR sensitivity OR specific OR specificity)/ti OR (diagnosis performance OR false negative OR false positive OR predictive value OR prognosis OR prognostic value OR reliability OR reliable OR reproducibility)/ti,ab OR (False Negative Reactions OR False Positive Reactions OR Observer Variation OR Predictive Value of Tests OR Reference Standards OR Reproducibility of Results OR Sensitivity and Specificity)/de OR Evaluation Studies/type		
<b>Etudes de pratiques</b>		janv. 10 – mai 16	66
Etape 1 OR (Etape 2 AND (Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 6)) OR (Etape 7 AND Etape 8) OR (Etape 9 AND Etape 8)			
AND			
Etape 15	practice*/ti OR pattern* of care/ti OR (Physician's Practice Patterns OR Nurse's Practice Patterns)/de OR Health Knowledge, Attitudes, Practice/de OR (survey* OR observator*)/ti OR (Health Care Surveys OR Interviews as Topic OR Questionnaires OR Empirical		

	Research OR Narration)/de OR regist*/ti OR (Registries OR statistics and numerical data OR Data Collection)/de OR (Health Personnel OR Attitude of Health Personnel OR Referral and Consultation OR Delivery of Health Care)/de OR (Health Facilities OR Health Services OR Healthcare Disparities OR Health Services Accessibility OR Health Services Research OR Health Services Administration)/de OR (trend* of care OR project* OR pilot* OR experience* OR experiment* OR trend*)/ti OR trends/de OR (Patient Care Management/instrumentation,manpower,methods, organization and administration,standards,statistics and numerical data,supply and distribution,trends,utilization)/de OR (Professional Practice/instrumentation,manpower,methods,organization and administration,standards,statistics and numerical data,supply and distribution,trends,utilization)/de OR (Clinical Laboratory Techniques/instrumentation,manpower,methods,organization and administration,standards,statistics and numerical data,supply and distribution,trends,utilization)/de OR (general practitioners OR GPs OR doctors OR physicians OR clinicians OR hepatologists OR gastroenterologists OR gastro-enterologists OR specialists OR nurses OR professionals OR services OR patients)/ti		
OR			
Etape 16	(pratique* OR pilote* OR projet* OR expérimentation* OR experience* OR observatoire* OR registre* OR tendance* OR attitude* OR enquête* OR questionnaire* OR interview*)/ti,ab OR (Enquête OR Banc essai OR Expérience OR Expérimentation OR Participation OR Observation OR Sondage OR Statistique OR Questionnaire)/de OR (generalistes OR docteurs OR cliniciens OR medecins OR praticiens OR médecin généraliste OR gastroenterologues OR gastro enterologues OR hepatologues OR specialistes OR infirmieres OR professionnels OR services)/ti,ab OR (France OR francais OR francaises)/ti,ab OR patients/ti,ab OR patient/de		
<b>Etudes économiques</b>		janv. 10 – mai 16	12
Etape 1 OR (Etape 2 AND (Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 6)) OR (Etape 7 AND Etape 8) OR (Etape 9 AND Etape 8)			
AND			
Etape 17	(econom* OR cost* OR cost benefit OR cost effectiveness OR cost utilit* OR QALY OR cost* illness OR healthcare cost* OR health care cost* OR societal cost* OR financ* OR spend* OR spent OR burden disease OR expensive OR inexpensive OR pric* OR reimbursement* OR pharmaco-economic* OR pharmaco-economic* OR markov)/ti OR (Costs and Cost Analysis OR Fees and Charges OR Budgets OR Cost Allocation OR Cost Control OR Cost of Illness OR Cost Savings OR Cost-Benefit Analysis OR Quality-Adjusted Life Years OR Economics, Hospital OR Economics, Medical OR Economics, Nursing OR Economics, Pharmaceutical OR Economics OR Financial Management, Hospital OR Financial Management OR Financing, Government OR Social Security OR Insurance, Health, Reimbursement OR Financing, Personal OR Health Care Costs OR Health Care Sector OR Health Planning Support OR Cost Sharing OR Insurance Benefits OR Insurance Carriers OR Insurance Claim Review OR Insurance Coverage OR Medical Indigency OR Purchasing, Hospital OR Models, Econometric OR Models, Economic OR Markov Chains OR Decision Trees/economics)/de		

<b>DEPISTAGE HEPATITE B</b>			
<b>Recommandations, Conférences de consensus</b>		janv. 10 – mai 16	55
Etape 2			
AND			
Etape 18	(screen* OR depist* OR diagnos* OR detect* OR test*)/ti OR Mass Screening/de		
AND			
Etape 10			
<b>Etudes de pratiques</b>		janv. 10 – mai 16	121
Etape 2 AND Etape 18			
AND			
Etape 15 OR Etape 16			
<b>Etudes économiques</b>		janv. 10 – mai 16	70
Etape 2 AND Etape 18			
AND			
Etape 17			
<b>HEPATITE B - RECOMMANDATIONS</b>			
<b>Recommandations, Conférences de consensus</b>		janv. 10 – mai 16	104
Etape 2			
AND			
Etape 10			

## Listes des sites internet consultés

Adelaide Health Technology Assessment (AHTA)  
 Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites (ANRS)  
 Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)  
 Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)  
 Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)  
 Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)  
 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)  
 Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas)  
 American Association for Clinical Chemistry (AACC)  
 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)  
 American College of Gastroenterology (ACG)  
 American Gastroenterological Association (AGA)  
 Association Canadienne de Protection Médicale (ACPM)  
 Assurance Maladie  
 Australasian Hepatology Association (AHA)  
 Australian and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)  
 Australian Primary Health Care Research Institute (APHCRI)  
 Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t)  
 Banque de données en santé publique (BDSP)  
 Base LARA (Libre accès aux rapports scientifiques et techniques)  
 Base Open Grey  
 Base OSCARS (Observation et Suivi Cartographique des Actions Régionales de Santé)  
 Bibliothèque Médicale Lemanissier  
 BMJ Clinical Evidence  
 British Association for Sexual Health and HIV (BASHH)

British Infection Association (BIA)  
British Society of Gastroenterology (BSG)  
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)  
Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)  
Canadian Best Practices Portal  
Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)  
Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMeF)  
Center for Folkesundhed og Kvalitetsudvikling  
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)  
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)  
Centre for Clinical Effectiveness (CCE)  
Centre for Evidence-based Purchasing (CEP)  
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)  
Centre régional d'information et de prévention du sida d'Ile de France (CRIPS)  
Cochrane HTA database  
College of Physicians and Surgeons of Alberta  
College voor Zorgverzekeringen  
Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT)  
Commissaire à la Santé et au Bien être Quebec  
Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)  
Diffusion des REcommandations Francophones en Consultation de Médecine Générale (DREFC)  
Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)  
European Association for the Study of the Liver (EASL)  
European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)  
European Joint Research Centre  
European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)  
European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)  
European Observatory on Health Systems and Policies  
Euroscan International Network  
Gastroenterological Society of Australia (GESA)  
General Practice Services Committee (GPSC)  
Gezondheidsraad Raad  
GP Guidance Database  
Guidelines International Network (GIN)  
Haute Autorité de Santé (HAS)  
Health and Safety Executive Horizon Scanning (HSE)  
Health and Social Care Information Centre (HSCIC)  
Health Canada  
Health Evidence Network (HEN)  
Health Information and Quality Authority  
Health Policy Monitor  
Health Quality Ontario  
Health Services Assessment Collaboration (HSAC)  
Health Services Technology Assessment Text (HSTAT)  
Healthcare Improvement Scotland  
Hepatitis Foundation of New Zealand  
Hepatoweb  
Infectious Diseases Society of America (IDSA)  
Inspection générale des affaires sociales (IGAS)  
Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP)  
Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES)  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Institut National de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Expertise collective  
Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES)  
Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ)  
Institut national de Veille Sanitaire (INVS)  
Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS)  
Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES)  
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)  
International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCCLM)

International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI)  
Kaiser Permanente  
Kunnskapssenteret  
La Documentation française  
Medical Services Advisory Committee (MSAC)  
Michigan Quality Improvement Consortium (MQIC)  
Ministère de la santé  
Ministero della Salute  
Ministry of Health Malaysia  
National Electronic Library on Infection (NELI)  
National Guideline Clearinghouse (NGC)  
National Health Services England (NHS)  
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)  
National Institute for Health Research (NIHR)  
National Institutes of Health (NIH)  
National Library of Medicine NCBI Bookshelf  
National Resource for Infection Control (NRIC)  
New Zealand Guidelines Group (NZGG)  
New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)  
NHS Improving Quality  
Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP)  
Office of Health Economics (OHE)  
Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST)  
PHG Foundation  
Portail Epidemiologie France  
Public Health Agency of Canada (PHAC)  
Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé (REES)  
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)  
Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba)  
Singapore Ministry of Health  
Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG-ISS)  
Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)  
Société Française de Biologie Clinique (SFBC)  
Société Française de Médecine Générale (SFMG)  
Société Française d'Hépatologie (AFEF)  
Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE)  
Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG)  
Sos Hépatites Fédération nationale  
Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)  
Sundhedsstyrelsen  
Swiss Medical Board  
Swiss Network for Health Technology Assessment (SNHTA)  
Terveysten ja hyvinvoinnin laitos  
The Commonwealth Fund  
The Health Foundation  
Toward Optimized Practice (TOP)  
Trip Database  
UK Department of Health (DoH)  
University of Michigan Health System  
US Department of Veterans Affairs  
US Preventive Services Task Force (USPTF)  
World Health Organization  
World Hepatitis Alliance

## Annexe 3. Participants

### L'équipe

- Ce travail a été coordonné dans le service d'Evaluation Economique et de Santé Publique par M<sup>me</sup> Laura ZANETTI, sous la direction du D<sup>r</sup> Olivier SCEMAMA et de M<sup>me</sup> Catherine RUMEAU-PICHON;
- La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par M<sup>me</sup> Mireille CECCHIN, documentaliste, et M<sup>me</sup> Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste.
- Le secrétariat a été réalisé par M<sup>me</sup> Sabrina MISSOUR-BENLARBI.

### Les sociétés savantes et associations professionnelles :

Les sociétés savantes et organisations suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM);
- Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS);
- Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF);
- Association Francophone de Psychologie de la Santé;
- Centre National de Référence des hépatites B, C et Delta (CNR);
- Collège des Économistes de la Santé
- Collège d'évaluation des pratiques professionnelles en hépato-gastro-entérologie;
- Collège de médecine générale ;
- Comité Médical pour les Exilés (COMEDE);
- Fédération Française d'Addictologie
- Fédération Française de Psychologie et des Psychologues;
- Fédération nationale des pôles de référence et réseaux hépatites (FNPRRH);
- Institut de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES);
- Institut national de Veille Sanitaire (InVS);
- Le Kiosque Info Sida et Toxicomanies;
- Médecins du Monde;
- Observatoire Français des Drogues et Des Toxicomanies (OFDT);
- Société Française de Biochimie et de Biologie Moléculaire
- Société de Biologie Cellulaire de France
- Société Française de Biologie Clinique;
- Société Française de lutte contre le sida ;
- Société Française de Microbiologie
- Société Française de Psychologie;
- Société Française de Santé Publique;
- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
- Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
- SOS hépatites.

### Le groupe de travail

- ADNOT Sébastien, Médecine générale, Maison de santé Bel-Air, Carpentras
- AVRIL Elisabeth, Association GAIA, CSAPA/CAARUD, Paris
- BILLAUD Eric, Maladies Infectieuses, COREVIH, Nantes
- BLANC Dominique, Médecine Générale, UCSA, Marseille
- BRISACIER Anne-Claire, OFDT, Saint-Denis La Plaine
- BROC Guillaume, Société Française de Psychologie, Bordeaux
- BROUARD Cécile, InVS, Saint-Maurice
- CANVA Valérie, Hépato-Gastroentérologie, Lille
- CART-LAMY Philippe, Biologie, Meylan

- CERTAIN Agnès, Pharmacie, CORE-VIH, Paris
- CHOSSEGROS Philippe, Médecine polyvalente, Lyon
- DELAQUAIZE Hélène, Fédération SOS hépatites, Paris
- DESCHENES Marianne, ANSM, Saint-Denis
- ENEL Patricia, Santé publique, Marseille
- GRANON Claire, APREMAS, Nice
- JESTIN Christine, INPES, Saint-Denis
- HORNECKER Justine, réseau PROMETHEE, Martin d'Hères
- KOFFI Joseph, RAAC-Sida, Lyon
- LE BRUN Gaëlle, ANSM, Saint-Denis
- MOREAU Cédric, Médecine générale, Paris
- OBILI Dorothée, AIDES, Le Mans
- PAUTI Marie-Dominique, Médecins du monde, Paris
- REILLER Brigitte, Addictologie, Bordeaux
- REMY Jean-André, Hépatogastroentérologie, Perpignan
- SAHAJIAN Frédéric, Santé publique, Lyon
- THIERRY Jacques, Biologiste, Lyon
- TRIMOULET Pascale, Virologie, Bordeaux

~





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur :  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)