



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE

Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C

Synthèse – avis des groupes de travail et de lecture
Et recommandation de la HAS

mars 2011

La synthèse et la recommandation de cette évaluation en santé publique sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service documentation – information des publics

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

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

Sommaire

1. Synthèse.....	4
1.1 Comparaison avantages/inconvénients des différentes stratégies biologiques pour le dépistage de l'hépatite B.....	5
1.2 Analyse coût-efficacité et analyse d'impact budgétaire	15
2. Avis du groupe de travail HAS.....	17
3. Avis du groupe de lecture.....	19
4. Recommandations de la HAS.....	20
4.1 Dépistage de l'hépatite C	20
4.2 Dépistage de l'hépatite B	20
4.3 Perspectives et pistes de recherche	28
5. Participants.....	29
6. Remerciements.....	31

1. Synthèse

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

Les données épidémiologiques concernant les hépatites virales B et C sont issues principalement de l'enquête de prévalence réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2004. Dans cette étude, les marqueurs de l'infection chronique étaient l'Ag HBs pour le virus de l'hépatite B (VHB) et l'ARN VHC pour le virus de l'hépatite C (VHC), alors que les anticorps anti-HBc et anti-VHC reflétaient une infection aiguë passée (contact avec le virus, en l'absence respective d'Ag HBs et d'ARN VHC)¹.

Hépatite B

La prévalence des Ac anti-HBc en population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans était estimée à 7,30 % (IC 95 % [6,48 ; 8,22]). Celle du portage de l'Ag HBs était de 0,65 % (IC 95 % [0,45 ; 0,93]), soit 280 821 personnes touchées dont seules 44,8 % connaissaient leur statut.

Hépatite C

On estimait la prévalence des Ac anti-VHC à 0,84 % (IC 95 % [0,65 ; 1,10]), soit 367 055 personnes ayant été en contact avec le VHC dont 57,4 % connaissaient leur statut. L'ARN viral était détecté chez 65 % des sujets anti-VHC positifs (IC 95 % [50 ; 78]) correspondant à 232 196 sujets infectés par le VHC (soit 0,53 % IC 95 % [0,40 ; 0,70]).

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

Par le dépistage, il s'agit de diagnostiquer précocement l'hépatite virale chronique B ou C pour prévenir la survenue de cirrhose hépatique ou de carcinome hépato-cellulaire, c'est-à-dire pour réduire la morbi-mortalité des hépatites virales chroniques.

Par le dépistage, il s'agit également de proposer la vaccination aux sujets à risque n'ayant jamais eu de contact avec le VHB et de leur proposer des conseils de prévention (valables aussi pour les sujets à risque n'ayant jamais rencontré le VHC) c'est-à-dire réduire l'incidence des infections par le VHB et le VHC.

Les tests de dépistage des hépatites virales sont les tests diagnostiques utilisés en situation de dépistage, sérologies diverses (Ac anti-HBc, Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-VHC) et recherche du génome viral (détection de l'ARN du VHC).

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

La synthèse des recommandations internationales en matière de dépistage est la suivante :

- Pour le VHB, souvent plusieurs stratégies de dépistage biologique sont admises et des dépistages séquentiels sur un même prélèvement sont régulièrement proposés : les trois marqueurs Ag HBs + Ac anti-HBs + Ac anti-HBc, stratégies séquentielles avec soit l'Ag HBs en premier soit les Ac anti-HBc en premier ou encore Ag HBs + Ac anti-HBs.
- Pour le VHC, le dépistage se fait par la recherche des Ac anti-VHC, par un test immuno-enzymatique (EIA) de 3^e génération le plus souvent.

L'algorithme biologique de dépistage du VHB proposé par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » est un algorithme séquentiel qui commence par la recherche de l'Ac anti-HBc : « Pour le VHB, l'algorithme proposé était le suivant : recherche d'Ac anti-HBc : s'ils

¹ Institut de veille sanitaire. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice: INVS; 2007

sont absents, cela élimine un contact avec le VHB et une proposition de vaccination peut être faite si elle paraît justifiée (voir recommandations vaccinales) ; s'ils sont présents, cela signe un contact avec le VHB ; dans ce cas, la recherche sur le même prélèvement de l'Ag HBs et des Ac anti-HBs permet de conclure respectivement à un portage chronique du VHB ou à une guérison. »

Au cours de la première réunion du groupe de travail de la HAS, l'algorithme biologique proposé par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » a été remis en cause (cf. partie suivante *Avis du groupe de travail HAS*). La HAS a donc décidé de réaliser une comparaison des avantages et des inconvénients ainsi qu'une analyse coût-efficacité et une analyse d'impact budgétaire des différentes stratégies biologiques possibles pour le dépistage du VHB :

- 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)² et Andem (1995)³ : 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.

La comparaison des avantages et des inconvénients ainsi que l'analyse coût-efficacité ont été réalisées dans le service évaluation économique et santé publique à partir d'une analyse spécifique réalisée par l'InVS en mai 2010 des données de son enquête de prévalence des hépatites B et C effectuée en 2004⁴.

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

L'analyse des avantages et des inconvénients des différentes stratégies présente l'annonce du résultat du dépistage à la personne en fonction de son profil biologique puis les avantages et les inconvénients sous forme de tableaux.

² Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus). Paris: ANAES; 2001

³ Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Diagnostic biologique des hépatites virales. Concours médical 1996;39(Suppl):3-22

⁴ Institut de veille sanitaire. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice : INVS; 2007

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

Ac anti-HBc	-	+				
Interprétation du résultat	absence de contact avec le virus	existence d'un contact avec le virus				
		Ag HBs	-	-	+	+
		Ac anti-HBs	+	-	-	+
		Interprétation du résultat	immunisation / hépatite B guérie	hépatite B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs OU hépatite B en cours de guérison	portage chronique / hépatite B en cours (aiguë ou chronique)	séroconversion HBs en cours

Avantages	Inconvénients
<p>dépistage séquentiel qui ne propose l'Ag HBs et les Ac anti-HBs qu'aux personnes qui ont eu un contact avec le virus.</p> <p>On évite deux tests chez les sujets n'ayant jamais eu de contact avec le virus (50 % et plus selon les populations cibles).</p>	<p>Les sujets déjà vaccinés ET les hépatites B aiguës récentes avant apparition des Ac anti-HBc ne sont pas différenciés des sujets n'ayant jamais eu de contact avec le virus (objectif du dépistage). Toutes ces personnes pourraient être vaccinées ou revaccinées.</p> <p>Erreur d'annonce aux personnes ayant une hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc source d'une perte de chance potentielle : la personne se croira à tort protégée contre le virus et ignorera son hépatite B aiguë et son risque de transmission du virus. Or, 5 à 10 % des cas risquent d'évoluer vers une hépatite B chronique qui, si elle reste asymptomatique, évoluera à son tour vers la cirrhose hépatique dans 20 % des cas. Ces personnes ne pourront pas adopter les comportements de prévention pour limiter les risques de transmission du virus à l'entourage.</p> <p>Situation rare : 0 % sur l'ensemble des individus à risque dans l'enquête de l'InVS de 2004.</p> <p>Erreur d'annonce et vaccination inutile des sujets déjà vaccinés concernant 20 à 39 % des personnes selon les populations à risque de l'enquête de l'InVS de 2004.</p> <p>Coût de la vaccination inutile et balance bénéfice-risque à prendre en considération pour les sujets déjà vaccinés.</p>

Avantages	Inconvénients
<p>On isole bien les hépatites B en cours (aiguës ou chroniques) (objectif du dépistage) à qui on peut proposer le bilan virologique complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB.</p> <p>On isole bien les hépatites B guéries et même les hépatites B anciennes et guéries avec disparition des Ac anti-HBs ou les hépatites en cours de guérison (à la nuance près concernant les hépatites B occultes et les mutants de l'Ag HBs).</p> <p>On isole bien les séroconversions HBs en cours à qui on peut proposer un contrôle à distance de l'immunité (pour vérifier la disparition de l'Ag HBs).</p>	<p>Rares cas de faux négatifs Ac anti-HBc et les sujets seront vaccinés.</p> <p>Le caractère séquentiel de ce dépistage nécessite une gestion manuelle des nombreux prélèvements sanguins qui auront un résultat d'Ac anti-HBc positif pour lesquels deux tests supplémentaires sont nécessaires.</p>

Stratégie 2 Ac anti-HBc + Ag HBs bilan pré vaccinal des recommandations Anaes de 2001 et Andem

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

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

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

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

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

Avantages

Inconvénients

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

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

Aucune erreur d'annonce aux personnes.

Aucune ressource consommée inutilement.

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

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

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

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

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

Stratégie 5 Ag HBs + Ac anti-HBs

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

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

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

Stratégie 6 Dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs

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

Avantages

On isole bien les sujets n'ayant jamais eu de contact avec le virus.

On isole bien les sujets vaccinés, les hépatites B guéries, les hépatites B anciennes et guéries et les hépatites B en cours de guérison (à la nuance près concernant les hépatites B occultes et les mutants de l'Ag HBs pour certains dispositifs de diagnostic commercialisés).

Les hépatites B chroniques avec présence d'Ac anti-HBs (situation exceptionnelle), dont le profil biologique est plutôt caractéristique de la séroconversion HBs en cours, seront bien identifiées puisque ces personnes sont considérées comme des hépatites B en cours (voir ci-contre).

Inconvénients

Les hépatites B aiguës récentes avant apparition des Ac anti-HBc ni des séroconversions HBs en cours ne sont pas différenciées des hépatites B en cours (aiguës ou chroniques).

Ces personnes sont pourraient avoir un bilan virologique complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB à la place d'un contrôle à distance de l'immunité (pour vérifier l'apparition des Ac anti-HBc ou la disparition de l'Ag HBs). Cependant ce bilan complémentaire permettra de correctement réorienter ces personnes.

Erreur d'annonce source d'anxiété possible.

Situations rares: 0 % sur l'ensemble des individus à risque dans les deux cas dans l'enquête de l'InVS de 2004.

Coût du bilan biologique complémentaire inutile réalisé à la place du contrôle à distance de l'immunité.

Le caractère séquentiel de ce dépistage nécessite une gestion manuelle des nombreux prélèvements sanguins qui auront un résultat d'Ag HBs négatif pour lesquels deux tests supplémentaires sont nécessaires.

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

Les causes d'erreur d'orientation des stratégies de dépistage biologique, les personnes concernées et leur proportion dans l'enquête de prévalence de l'InVS (2004) sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Erreurs d'orientation des stratégies de dépistage biologique (personnes concernées et proportion dans les différentes populations à risque de l'enquête de prévalence l'InVS*)

Stratégie	Vaccination à tort	Bilan d'hépatite B active à tort	Pas de contrôle à distance de l'immunité alors que la personne en avait besoin
Stratégie 1 Dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc personnes concernées	OUI (entre 20 et 39 % selon pop. cible) [†] Personnes déjà vaccinées Hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc	-	OUI (0 % sur l'ensemble des individus à risque) Hépatite B aiguë avant apparition des Ac anti-HBc
Stratégie 2 Ac anti-HBc + Ag HBs (Anaes 2001) personnes concernées	OUI (entre 20 et 39 % selon pop. cible) Personnes déjà vaccinées	OUI (0 % sur l'ensemble des individus à risque) Séroconversion HBs en cours. Cependant ce bilan permettra de correctement réorienter ces personnes	OUI (entre 1,2 et 26 % selon pop. cible) Soit hépatite B ancienne guérie avec disparition des Ac anti-HBs soit en cours de guérison, voire hépatite B occulte ou un mutant de l'Ag HBs
Stratégie 3 3 marqueurs d'emblée	-	-	-
Stratégie 4 Ac anti-HBc + Ac anti-HBs (NABM) personnes concernées	OUI (0 % sur l'ensemble des individus à risque) Hépatite B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc	OUI (entre 1,2 et 26 % selon pop. cible) Soit hépatite B ancienne guérie avec disparition des Ac anti-HBs soit en cours de guérison. Cependant ce bilan permettra de correctement réorienter ces personnes	OUI (0 % sur l'ensemble des individus à risque) Séroconversion HBs en cours Hépatite B ancienne guérie avec disparition des Ac anti-HBs
Stratégie 5 Ag HBs + Ac anti-HBs	OUI (entre 1,2 et 26 % selon pop. cible)	OUI (0 % sur l'ensemble des individus à risque)	OUI (entre 1,2 et 26 % selon pop. cible)

Tableau 1. Erreurs d'orientation des stratégies de dépistage biologique (personnes concernées et proportion dans les différentes populations à risque de l'enquête de prévalence l'InVS*)

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

* analyse spécifique de la base de données de l'enquête de prévalence des hépatites B et C réalisée par l'InVS en mai 2010

† la totalité des personnes vaccinées par excès étaient des personnes déjà vaccinées car les prévalences des hépatites B aiguës récentes avant apparition des Ac anti-HBc étaient nulles dans toutes les populations cibles

1.2 Analyse coût-efficacité et analyse d'impact budgétaire

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

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

- au regard des deux objectifs du dépistage, aucune stratégie n'orientait mal les sujets ayant une hépatite B chronique et les sujets n'ayant jamais eu de contact avec le VHB. Il n'y a donc pas de perte de chance pour ces personnes, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de risque qu'une personne ayant une hépatite B chronique passe inaperçue ni qu'une personne n'ayant jamais eu de contact avec le VHB n'ait pas la possibilité de se faire vacciner ;
- la stratégie 3 avec les trois marqueurs d'emblée, la stratégie 4 du contrôle avant vaccination de la NABM et la stratégie 6 dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs étaient les plus efficaces, sans différence d'efficacité, mais le dépistage utilisant le contrôle avant vaccination de la NABM étant moins coûteux, il dominait donc les stratégies avec les trois marqueurs d'emblée et le dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs. Les efficacités calculées de 100 % des stratégies 4 et 6 doivent être interprétées avec précaution compte - tenu de plusieurs inconvénients qui n'ont pas pu être pris en compte dans l'analyse coût-efficacité (cf. partie *Recommandations de la HAS*) ;
- la stratégie 1 du groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites » (dépistage séquentiel commençant par les Ac anti-HBc) et la stratégie 2 de l'Anaes 2001 étaient systématiquement dominés car toujours plus coûteux et moins efficaces qu'au moins une autres ;

- la stratégie 5 « Ag HBs + Ac anti-HBs » était la situation de comparaison pour les calculs du ratio coût-efficacité (stratégie non dominée, la moins coûteuse mais aussi moins efficace que certaines autres). Son efficacité calculée sur l'échantillon d'ensemble des personnes à risque était de 98,2 % de personnes bien orientées (entre 74,4 et 99 % en fonction de la population cible) ;
- en comparaison avec la stratégie 5 « Ag HBs + Ac anti-HBs », le ratio coût-efficacité incrémental de la stratégie 4 (NABM) dans l'échantillon d'ensemble des personnes à risque était de 59 € par sujet supplémentaire bien orienté (compris entre 5 et 93 € selon la population cible envisagée).

L'analyse d'impact budgétaire n'a pas pu être menée à son terme de façon à comparer le coût total des stratégies par rapport à la situation existante en raison de deux obstacles majeurs concernant l'identification des coûts. 1) Un même individu pouvant présenter plusieurs facteurs de risque, les populations cibles du dépistage ne sont donc pas mutuellement exclusives. La somme des impacts budgétaires calculés pour chaque population à risque surestimerait fortement l'impact budgétaire total. Or, nous n'avons pas trouvé d'estimation valable de la taille de la population cible totale.

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

Cependant, la population à risque est certainement importante, de l'ordre de plusieurs millions de personnes si l'on considère la seule population des personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples. Nous avons estimé cette population cible à partir de l'enquête « Contexte de la sexualité en France » de 2006⁵ à environ 4,5 millions de personnes (en utilisant la proportion des personnes déclarant au moins deux partenaires dans les 12 derniers mois).

Malgré l'absence d'estimation du coût du dépistage actuel du VHB, le dépistage utilisant le contrôle avant vaccination de la NABM présenterait un surcoût moyen de 1,05 € par personne dépistée par rapport à la stratégie « Ag HBs et des Ac anti-HBs » (entre 0,32 et 2,24 € par personne dépistée en fonction de la population cible).

La recherche trois marqueurs d'emblée présenterait un surcoût moyen de 16,73 € par personne dépistée par rapport au dépistage avec le contrôle avant vaccination de la NABM (entre 4,52 et 16,85 € par personne dépistée en fonction de la population cible) et un surcoût moyen de 17,78 € par personne dépistée par rapport à la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs » (entre 2,87 et 18,13 € par personne dépistée en fonction de la population cible).

Ainsi en appliquant la proportion déclarée de vaccination de la population générale de 41,3 % selon l'enquête de prévalence des hépatites B et C de l'InVS de 2004 à la population cible des personnes qui ont eu au moins deux partenaires sexuels au cours des 12 derniers mois, 1 885 079 personnes devraient être dépistées pour l'hépatite B au titre de ce seul facteur de risque. Le surcoût du dépistage avec le contrôle avant vaccination de la NABM par rapport à la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs » serait juste inférieur à 2 millions d'euros. La part supportée par l'Assurance maladie serait de 1,28 million d'euros, celle supportée par les ménages de 699 000 €.

Le surcoût de la recherche des trois marqueurs d'emblée par rapport au dépistage avec le contrôle avant vaccination de la NABM serait de 31,5 millions d'euros et par rapport à la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs », il serait de 33,5 millions d'euros. La part supportée par l'Assurance maladie serait respectivement de 20,28 et 21,58 millions d'euros, celle supportée par les ménages respectivement de 11,26 et 11,93 millions d'euros.

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

⁵ Institut national de la santé et de la recherche médicale. Une augmentation du nombre de partenaires sexuels des femmes, mais l'écart avec les hommes reste important. Enquête contexte de la sexualité en France 2007. [consulté en 03/2010]. Disponible à : <http://gazette.kb.inserm.fr/csf/Premiers-resultats-CSF-noData.html>

2. Avis du groupe de travail HAS

L'algorithme du dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C, tel que proposé par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C », fondé sur la recherche des Ac anti-VHC, a été validé par le groupe de travail HAS avec plusieurs éléments complémentaires.

La situation des Ac anti-VHC négatifs a été discutée et son interprétation était la suivante : absence de contact avec le VHC sauf infection récente avant séroconversion ou immunodépression sévère.

- En cas de suspicion d'infection récente, le groupe de travail a recommandé de refaire le dosage des Ac anti-VHC 4 à 6 semaines après.
- Chez une personne très immunodéprimée, le groupe de travail a recommandé de réaliser une recherche de l'ARN du VHC par PCR sur le premier prélèvement.

En cas d'Ac anti-VHC positifs, le groupe de travail a maintenu la nécessité du contrôle de la sérologie par un nouveau test immuno-enzymatique (EIA) avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement comme prévu dans la nomenclature des actes de biologie médicale (acte 3785).

En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, le groupe de travail recommande la recherche de l'ARN du VHC par PCR sur ce même deuxième prélèvement.

Les objectifs du dépistage de l'hépatite B ont été discutés et les deux objectifs proposés dans le rapport ont été validés : prise en charge précoce de l'hépatite chronique et vaccination des sujets à risque qui n'ont jamais eu de contact avec le virus.

L'algorithme du dépistage de l'hépatite B proposé par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C » (algorithme séquentiel qui commence par la recherche des Ac anti-HBc puis la détection de l'Ag HBs et des Ac anti-HBs si les Ac anti-HBc sont positifs) a été remis en question compte tenu des deux objectifs validés précédemment et de la possibilité d'infection par le VHB malgré des Ac anti-HBc négatifs (personne considérée avec cet algorithme comme n'ayant jamais eu de contact avec le virus) :

- cas d'infection B aiguë récente (avant l'apparition des Ac anti-HBc) ;
- rares cas d'infection B chronique (avec Ac anti-HBc négatifs) ;
- chez les patients très immunodéprimés, les Ac anti-HBc peuvent être négatifs également alors qu'il y a infection ;
- rares cas de faux négatifs signalés à l'Afssaps en réacto-vigilance pour le test de détection des Ac anti-HBc.

De plus, il a été souligné la difficulté matérielle pour les laboratoires de réaliser sur un même prélèvement tantôt des analyses séquentielles, tantôt des analyses simultanées de plusieurs tests en fonction des situations de dépistage ou diagnostic.

Suite à la présentation de la comparaison des avantages et inconvénients et des résultats de l'évaluation coût-efficacité des différentes stratégies de dépistage biologique de l'infection par le virus de l'hépatite B, le groupe de travail HAS se positionne en faveur de la stratégie avec les trois marqueurs d'emblée Ac anti-HBc (totaux) + Ag HBs + Ac anti-HBs.

Cette stratégie a l'avantage de déterminer le statut immunitaire exact de la personne dépistée en un seul temps. En comparaison, le dépistage avec le contrôle avant vaccination de la nomenclature des actes de biologie médicale (Ac anti-HBc + Ac anti-HBs) présente plusieurs inconvénients :

- les sujets ayant une infection B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc (Ac anti-HBc-, Ag HBs+, Ac anti-HBs-) sont confondus avec les sujets qui n'ont jamais eu de contact avec le virus et seront vaccinés à tort ;
- les sujets en cours de séroconversion (HBs) (Ac anti-HBc+, Ag HBs+, Ac anti-HBs+) sont confondus avec les sujets guéris et ne pourront bénéficier d'un contrôle de l'immunité à distance pour suivre la disparition de l'Ag HBs ;

- les sujets ayant une infection B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs (Ac anti-HBc+, Ag HBs-, Ac anti-HBs-) sont confondus avec les sujets ayant une infection B en cours et seront considérés à tort comme malades ce qui provoquera de ce fait une anxiété inutile. Un bilan complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB leur sera proposé, qui, certes permettra de corriger le diagnostic mais nécessitera un second prélèvement avec un risque de perdre de vue la personne.

Enfin, en cas d'Ag HBs positif, le groupe de travail a maintenu la nécessité du contrôle sur un deuxième prélèvement comme prévu dans la nomenclature des actes de biologie médicale.

Le groupe de travail a proposé un tableau de synthèse pour aider le biologiste et le médecin prescripteur à interpréter les résultats du dépistage en fonction des différents profils biologiques (tableau 2).

Tableau 2. Dépistage du VHB par la recherche des trois marqueurs d'emblée Ac anti-HBc, Ag HBs et Ac anti-HBs

Interprétation des résultats du dépistage de l'hépatite B chez une personne à risque asymptomatique (à l'exclusion de l'enfant et de la personne adulte fortement immunodéprimée)

CE TABLEAU N'EST PAS VALABLE EN CAS DE SUSPICION CLINIQUE OU BIOLOGIQUE D'INFECTION B AIGÜE OU CHRONIQUE

Profil biologique	Interprétation : « profil compatible avec... »
Ac anti-HBc-* Ag HBs- Ac anti-HBs-	Absence de contact avec le virus
Ac anti-HBc- Ag HBs- Ac anti-HBs+	Antécédent de vaccination (taux protecteur d'Ac anti-HBs défini par l'OMS : > 10 UI/L)
Ac anti-HBc+ Ag HBs- Ac anti-HBs+	Infection ancienne et guérie [†]
Ac anti-HBc+ Ag HBs- Ac anti-HBs-	Infection ancienne et guérie [†] avec disparition des Ac anti-HBs Profil ne pouvant exclure une guérison en cours (les Ac anti-HBs vont apparaître) Profil ne pouvant exclure une infection occulte [‡] ou un mutant de l'Ag HBs [§] (situations exceptionnelles) ni un faux positif pour l'Ac anti-HBc
Ac anti-HBc- Ag HBs+ Ac anti-HBs-	Infection aiguë B récente avant apparition des Ac anti-HBc
Ac anti-HBc+ Ag HBs+ Ac anti-HBs-	Infection B en cours (aiguë ou chronique)
Ac anti-HBc+ Ag HBs+ Ac anti-HBs+	Séroconversion HBs en cours Profil ne pouvant exclure une infection chronique avec présence d'Ac anti-HBs (situation exceptionnelle)

* Ac anti-HBc totaux en l'absence d'autre précision

[†] le patient est considéré comme actuellement guéri mais une réactivation reste possible dans certaines circonstances (immunodépression sévère)

[‡] infection B occulte : infection B chronique caractérisée par un Ag HBs indétectable mais un ADN viral sérique généralement faible

[§] des mutations du gène S codant la protéine virale d'enveloppe peuvent être à l'origine de l'absence de détection de l'Ag HBs par certains dispositifs de diagnostic commercialisés

3. Avis du groupe de lecture

Quarante-huit experts ont été sollicités (7 biologistes, 19 hépato-gastro-entérologues, 7 médecins généralistes, 7 économistes, 5 représentants d'associations de patients, 3 médecins-conseils de l'Assurance maladie).

Vingt-sept questionnaires ont été validés et analysés (5 biologistes, 8 hépato-gastroentérologues, 6 médecins généralistes, 3 économistes, 4 représentants d'associations de patients, 1 médecin conseil de l'Assurance maladie).

Le groupe de lecture a relu le rapport dans son ensemble y compris la recommandation de la HAS. Plusieurs commentaires ont été intégrés dans les différentes parties de l'argumentaire.

Ne seront repris ici que les commentaires relatifs aux recommandations sur le dépistage des hépatites B et C.

Des avis divergents ont été exprimés sur la nécessité de contrôle en cas de sérologie VHC positive par un nouveau test immuno-enzymatique (EIA) sur un second prélèvement comme prévu dans la nomenclature des actes de biologie médicale (acte 3785).

Plusieurs relecteurs n'étaient pas d'accord avec la recommandation de la HAS en faveur de trois stratégies biologiques pour le dépistage de l'hépatite B (6/26 ont coté ≤ 3 sur une échelle de 1 à 9, 6/26 ont coté entre 4 et 6 et enfin, 14/26 ont coté ≥ 7).

Pour eux, la recherche des trois marqueurs d'emblée est la meilleure en termes d'orientation, c'est la plus simple et la plus efficace. Le manque de clarté du message avec les autres stratégies a été souligné autant pour les médecins qui devront faire l'annonce du résultat du dépistage que pour les personnes dépistées. Les inconvénients liés aux deux stratégies NABM et « Ag HBs + Ac anti-HBs », décrits clairement dans la recommandation, ont été rappelés, comme la vaccination inutile en cas d'Ac anti-HBc isolé qui fera méconnaître le risque potentiel de réactivation de l'hépatite B en cas de traitement immunosuppresseur chez des personnes qui croyaient n'avoir jamais eu de contact avec le virus et être protégées par le vaccin.

Avec une telle recommandation, la pratique des prescripteurs ne sera pas facilitée et peut-être les médecins préféreront « légitimement » prescrire la stratégie avec les trois marqueurs d'emblée « en toute sécurité ».

D'autres relecteurs ont souligné la question de la pertinence de recommander une stratégie dominée (stratégie avec les trois marqueurs d'emblée) et se demandaient si un autre critère intermédiaire d'efficacité aurait pu compléter l'analyse coût-efficacité.

Les tableaux 3 et 4 d'interprétation des profils biologiques des deux stratégies NABM et « Ag HBs + Ac anti-HBs » ont été également critiqués pour leur difficulté d'interprétation.

4. Recommandations de la HAS

4.1 Dépistage de l'hépatite C

La HAS, en accord avec l'avis du groupe de travail HAS, valide l'algorithme biologique de dépistage de l'hépatite C proposé par le groupe de travail « Amélioration du dépistage des hépatites B et C », à savoir, la détection des Ac anti-VHC chez les personnes à risque.

En cas d'Ac anti-VHC négatifs, le résultat du dépistage doit être annoncé de la façon suivante : absence de contact avec le VHC sauf infection récente avant séroconversion ou immunodépression sévère.

- En cas de suspicion d'infection récente, la HAS recommande de refaire le dosage des Ac anti-VHC 3 mois après.
- Chez une personne très immunodéprimée, la HAS recommande de réaliser une recherche de l'ARN du VHC par PCR sur le premier prélèvement.

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

En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, le résultat à annoncer est contact avec le VHC. Dans cette situation, la HAS recommande la recherche de l'ARN du VHC par PCR qualitative ou quantitative sur ce même deuxième prélèvement.

4.2 Dépistage de l'hépatite B

La HAS a réalisé une comparaison des avantages et inconvénients ainsi qu'une analyse coût-efficacité et une analyse d'impact budgétaire de six stratégies biologiques possibles pour le dépistage de l'hépatite B :

- 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)⁶ et Andem (1995)⁷ : 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.

Analyse coût-efficacité

À l'issue de l'analyse coût-efficacité, le dépistage séquentiel commençant par l'Ac anti-HBc et le bilan pré vaccinal des recommandations de l'Anaes étaient systématiquement dominés dans toutes les populations à risque car toujours plus coûteux et moins efficaces que plusieurs autres.

La recherche des trois marqueurs d'emblée et dépistage séquentiel commençant par l'Ag HBs étaient systématiquement dominés par le contrôle avant vaccination de la NABM dans toutes les populations à risque puisqu'ils étaient plus coûteux et aussi efficaces.

La stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs » a servi de situation de comparaison pour les calculs du ratio coût-efficacité (stratégie non dominée, la moins coûteuse mais aussi moins efficace que certaines

⁶ 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

⁷ Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Diagnostique biologique des hépatites virales. Concours médical 1996;39(Suppl):3-22

autres). Son efficacité calculée sur l'échantillon d'ensemble des personnes à risque était de 98,2 % de personnes bien orientées (entre 74,4 et 99 % en fonction de la population cible). Enfin, le contrôle avant vaccination de la NABM était plus efficace (100 % de personnes bien orientées) mais était plus cher que la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs ».

À l'issue de cette évaluation, les stratégies « Ag HBs + Ac anti-HBs » et le contrôle avant vaccination de la NABM, étant les deux stratégies non dominées, ont été retenues ainsi que la recherche des trois marqueurs d'emblée du fait de ses avantages par rapport aux autres mis en évidence dans la comparaison avantages/inconvénients et sur la base de l'avis des groupes de travail et de lecture. Les autres stratégies ont été écartées autant pour leurs inconvénients que parce qu'ils étaient dominés dans l'analyse économique.

Avantages et inconvénients des trois stratégies retenues

1) La recherche des trois marqueurs d'emblée présente l'avantage de déterminer le statut immunitaire exact de la personne à risque en un seul temps et donc de répondre aux objectifs du dépistage mais son coût total est plus élevé que les deux autres avec un surcoût moyen par rapport au dépistage avec le contrôle avant vaccination de la NABM de 16,73 € par personne dépistée (entre 4,52 et 16,85 € par personne dépistée en fonction de la population cible) et, par rapport à la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs », de 17,78 € par personne dépistée (entre 2,87 et 18,13 € par personne dépistée en fonction de la population cible).

2) Le dépistage utilisant le contrôle avant vaccination de la NABM (Ac anti-HBc + Ac anti-HBs) présente une efficacité égale à celui avec les trois marqueurs d'emblée pour un coût total moins élevé mais certains inconvénients n'ont pas pu être mis en évidence dans l'analyse coût-efficacité. En effet, les personnes ayant une infection B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc (profil biologique : Ac anti-HBc-, Ag HBs+, Ac anti-HBs-) n'auront pas la bonne annonce concernant le résultat du dépistage ni la bonne prise en charge médicale. Ces personnes seront considérées à tort comme n'ayant jamais eu de contact avec le VHB et pourraient être vaccinées.

Les conséquences dommageables sont potentiellement graves avec perte de chance pour la personne car elle se croira à tort protégée contre le virus et ignorera son hépatite B aiguë et son risque de transmission du virus. Or, 5 à 10 % des cas risquent d'évoluer vers une hépatite B chronique qui, si elle reste asymptomatique, évoluera à son tour vers la cirrhose hépatique dans 20 % des cas. Ces personnes ne seront pas prévenues du risque de contamination de leur entourage et ne pourront pas adopter les comportements de prévention pour limiter les risques de transmission du virus.

De même, les personnes en cours de séroconversion HBs et les cas exceptionnels d'infection chronique avec présence d'Ac anti-HBs (profil biologique : Ac anti-HBc+, Ag HBs+ et Ac anti-HBs+) seront considérés à tort comme ayant une infection B guérie. Pour les personnes en cours de séroconversion, l'annonce de leur infection guérie sera probablement une annonce anticipée de quelques semaines et l'absence de contrôle de l'immunité à distance n'aura probablement pas de conséquence. Pour les personnes ayant une infection chronique avec présence d'Ac anti-HBs, cette erreur d'annonce est source d'une perte de chance car ces personnes se croiront guéries à tort.

Ces statuts immunitaires seront probablement rares au moment du dépistage d'une personne à risque asymptomatique car ils correspondent à des fenêtres sérologiques courtes. Ils n'ont concerné que 3 personnes sur l'ensemble des personnes à risque dans l'enquête de l'InVS de 2004. La prévalence redressée était nulle, il en résulte que l'efficacité du dépistage utilisant le contrôle avant vaccination de la NABM n'en a pas été affectée.

Enfin, les personnes ayant une infection B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs (profil biologique : Ac anti-HBc+, Ag HBs-, Ac anti-HBs-) seront considérées à tort comme ayant une infection B en cours (aiguë ou chronique) (n = 395 et prévalence = 1,79 % IC [1,36 ; 2,35])

dans l'échantillon d'ensemble des personnes à risque et prévalence entre 1,2 et 26 % des personnes en fonction de la population cible dans l'enquête de prévalence de l'InVS). Ces personnes pourraient avoir un bilan complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB (plutôt qu'un contrôle à distance de l'immunité) qui certes permettra de corriger le diagnostic mais dans un deuxième temps (sur un second prélèvement), provoquant dans l'intervalle une anxiété inutile et un risque de perdre de vue la personne.

En revanche, ce bilan complémentaire permettra de « rattraper » les cas exceptionnels d'infection B occulte ou de mutants de l'Ag HBs par la détermination quantitative de l'ADN du VHB, ce qui représente un modeste avantage (prévalence non quantifiable dans l'enquête de prévalence réalisée par l'InVS).

Cette stratégie sera probablement difficile à mettre en œuvre par les médecins et les biologistes médicaux pour les raisons suivantes :

- il fait prendre un risque réel aux personnes ayant une infection B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc et aux personnes ayant une infection chronique avec présence d'Ac anti-HBs ;
- il mélange dans un même profil biologique (interprété comme « infection B en cours ») des personnes ayant des statuts immunitaires par rapport à l'infection trop différents pour être facilement expliqués à la personne au moment de l'annonce du résultat du dépistage : infection B en cours (aiguë ou chronique) et infection ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs.

3) La stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs » présente le coût total le moins élevé des trois stratégies mais son efficacité est aussi moins élevée.

Avec cette stratégie, les personnes ayant une infection B ancienne et guérie avec disparition des Ac anti-HBs (profil biologique : Ac anti-HBc+, Ag HBs-, Ac anti-HBs-) seront considérées à tort comme n'ayant jamais eu de contact avec le virus et pourraient être vaccinées (n = 395 et prévalence = 1,79 % IC [1,36 ; 2,35] dans l'échantillon d'ensemble des personnes à risque et prévalence entre 1,2 et 26 % des personnes en fonction de la population cible dans l'enquête de prévalence de l'InVS). Il en sera de même pour les cas exceptionnels d'infection B occulte ou de mutants de l'Ag HBs.

Cette erreur d'annonce est source d'une perte de chance potentielle car une réactivation de l'infection reste possible dans certaines circonstances (immunodépression sévère) alors que ces personnes se croiront vaccinées. Cette vaccination inutile chez des personnes qui n'en ont pas besoin doit être considérée en termes de balance bénéfices-risques.

De même, les personnes ayant une infection aiguë B récente avant apparition des Ac anti-HBc (profil biologique : Ac anti-HBc-, Ag HBs+ et Ac anti-HBs-) seront considérées à tort comme ayant une hépatite B en cours (aiguë ou chronique). Ces personnes pourraient avoir un bilan complémentaire pour préciser l'intensité de la réplication du VHB (plutôt qu'un contrôle à distance de l'immunité) qui permettra de corriger le diagnostic. Ce bilan complémentaire inapproprié n'est pas optimal même si les conséquences dommageables pour les personnes concernées sont faibles puisqu'elles auraient nécessité un autre bilan biologique quoi qu'il en soit.

Comme pour la vaccination inutile, ce bilan complémentaire inapproprié n'augmente pas le coût total du dépistage avec cette stratégie dont le coût reste le moins élevé des trois stratégies retenues.

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

L'interprétation des résultats du dépistage en fonction des différents profils biologiques suite au dépistage avec les trois stratégies biologiques retenues est présentée dans les tableaux 3, 4 et 5.

Par ailleurs, 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.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire n'a pas pu être menée à son terme de façon à comparer le coût total des stratégies retenues par rapport à la situation existante en raison de deux obstacles majeurs concernant l'identification des coûts. 1) Un même individu pouvant présenter plusieurs facteurs de risque, les populations cibles du dépistage ne sont donc pas mutuellement exclusives. La somme des impacts budgétaires calculés pour chaque population à risque surestimerait fortement l'impact budgétaire total. Or, nous n'avons pas trouvé d'estimation valable de la taille de la population cible totale.

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

Cependant, la population à risque est certainement importante, de l'ordre de plusieurs millions de personnes si l'on considère la seule population des personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples. Nous avons estimé cette population cible à partir de l'enquête « Contexte de la sexualité en France » de 2006⁸ à environ 4,5 millions de personnes (en utilisant la proportion des personnes déclarant au moins deux partenaires dans les 12 derniers mois).

Malgré l'absence d'estimation du coût du dépistage actuel du VHB, le dépistage utilisant le contrôle avant vaccination de la NABM présenterait un surcoût moyen de 1,05 € par personne dépistée par rapport au dépistage avec la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs » (entre 0,32 et 2,24 € par personne dépistée en fonction de la population cible).

La recherche des trois marqueurs d'emblée présenterait un surcoût moyen de 16,73 € par personne dépistée par rapport au dépistage avec le contrôle avant vaccination de la NABM (entre 4,52 et 16,85 € par personne dépistée en fonction de la population cible) et un surcoût moyen de 17,78 € par personne dépistée par rapport à la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs » (entre 2,87 et 18,13 € par personne dépistée en fonction de la population cible).

Ainsi en appliquant la proportion déclarée de vaccination de la population générale de 41,3 % selon l'enquête de prévalence des hépatites B et C de l'InVS de 2004 à la population cible des personnes qui ont eu au moins deux partenaires sexuels au cours des 12 derniers mois, 1 885 079 personnes devraient être dépistées pour l'hépatite B au titre de ce seul facteur de risque. Le surcoût du dépistage avec le contrôle avant vaccination de la NABM par rapport à la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs » serait juste inférieur à 2 millions d'euros. La part supportée par l'Assurance maladie serait de 1,28 million d'euros, celle supportée par les ménages de 699 000 €.

Le surcoût de la recherche des trois marqueurs d'emblée par rapport au dépistage avec le contrôle avant vaccination de la NABM serait de 31,5 millions d'euros et par rapport à la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs », il serait de 33,5 millions d'euros. La part supportée par l'Assurance maladie serait respectivement de 20,28 et 21,58 millions d'euros, celle supportée par les ménages respectivement de 11,26 et 11,93 millions d'euros.

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

En conclusion, pour le dépistage du VHB, la HAS retient à l'issue de son évaluation, incluant une évaluation économique, les trois stratégies suivantes : la recherche des trois marqueurs d'emblée (Ac anti-HBc, Ag HBs et Ac anti-HBs), 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 ».

⁸ Institut national de la santé et de la recherche médicale. Une augmentation du nombre de partenaires sexuels des femmes, mais l'écart avec les hommes reste important. Enquête contexte de la sexualité en France 2007. [consulté en 03/2010]. Disponible à : <http://gazette.kb.inserm.fr/csf/Premiers-resultats-CSF-noData.html>

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 leurs inconvénients ne doivent pas être ignorés, le dépistage utilisant le contrôle avant vaccination de la nomenclature des actes de biologie médicale et la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs » permettraient des économies de ressources et doivent être envisagés comme des alternatives possibles.

Tableau 3. Dépistage du VHB utilisant le contrôle avant vaccination de la nomenclature des actes de biologie médicale

Interprétation des résultats suite au dépistage de l'hépatite B chez une personne à risque asymptomatique en fonction du statut immunitaire de la personne (à l'exclusion de l'enfant et de la personne adulte fortement immunodéprimée)

CE TABLEAU N'EST PAS VALABLE EN CAS DE SUSPICION CLINIQUE D'INFECTION B AIGUË OU CHRONIQUE (se reporter aux recommandations de l'Anaes 2001⁹)

Profil biologique		Interprétation : « profil compatible avec... »
Ac anti-HBc*	Ac anti-HBs	
-	-	Absence de contact avec le virus En cas de suspicion d'infection récente, un contrôle de ces marqueurs est nécessaire trois mois après OU Infection B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc
-	+	Antécédent de vaccination (taux protecteur d'Ac anti-HBs défini par l'OMS : > 10 UI/L)
+	+	Infection ancienne et guérie[†] Profil ne pouvant exclure une séroconversion HBs en cours Profil ne pouvant exclure une infection chronique avec présence d'Ac anti-HBs (situation exceptionnelle)
+	-	Infection B en cours (aiguë ou chronique) OU Infection ancienne et guérie[†] avec disparition des Ac anti-HBs Profil ne pouvant exclure une guérison en cours (les Ac anti-HBs vont apparaître) Profil ne pouvant exclure une infection occulte [‡] ou un mutant de l'Ag HBs [§] (situations exceptionnelles) ni un faux positif pour l'Ac anti-HBc

▪ * Ac anti-HBc totaux en l'absence d'autre précision

▪ [†] le patient est considéré comme actuellement guéri mais une réactivation reste possible dans certaines circonstances (immunodépression sévère)

▪ [‡] infection B occulte : infection B chronique caractérisée par un Ag HBs indétectable mais un ADN viral sérique généralement faible

▪ [§] des mutations du gène S codant la protéine virale d'enveloppe peuvent être à l'origine de l'absence de détection de l'Ag HBs par certains dispositifs de diagnostic commercialisés

⁹ 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

Tableau 4. Dépistage du VHB avec la stratégie « Ag HBs + Ac anti-HBs »
Interprétation des résultats suite au dépistage de l'hépatite B chez une personne à risque asymptomatique en fonction du statut immunitaire de la personne (à l'exclusion de l'enfant et de la personne adulte fortement immunodéprimée)
CE TABLEAU N'EST PAS VALABLE EN CAS DE SUSPICION CLINIQUE D'INFECTION B AIGUË OU CHRONIQUE (se reporter aux recommandations de l'Anaes 2001¹⁰)

Profil biologique		Interprétation : « profil compatible avec... »
Ag HBs	Ac anti-HBs	
-	-	<p>Absence de contact avec le virus En cas de suspicion d'infection récente, un contrôle de ces marqueurs est nécessaire trois mois après OU Infection ancienne et guérie* avec disparition des Ac anti-HBs Profil ne pouvant exclure une guérison en cours (les Ac anti-HBs vont apparaître) Profil ne pouvant exclure une infection occulte[†] ou un mutant de l'Ag HBs[‡] (situations exceptionnelles) ni un faux positif pour l'Ac anti-HBs</p>
-	+	<p>Infection B ancienne et guérie* OU Antécédent de vaccination (taux protecteur d'Ac anti-HBs défini par l'OMS : > 10 UI/L)</p>
+	-	<p>Infection B en cours (aiguë ou chronique) OU Infection B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBs</p>
+	+	<p>Séroconversion HBs en cours Profil ne pouvant exclure une infection chronique avec présence d'Ac anti-HBs (situation exceptionnelle)</p>

- * le patient est considéré comme actuellement guéri mais une réactivation reste possible dans certaines circonstances (immunodépression sévère)
- † infection B occulte : infection B chronique caractérisée par un Ag HBs indétectable mais un ADN viral sérique généralement faible
- ‡ des mutations du gène S codant la protéine virale d'enveloppe peuvent être à l'origine de l'absence de détection de l'Ag HBs par certains dispositifs de diagnostic commercialisés

¹⁰ 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

Tableau 5. Dépistage du VHB par la recherche des trois marqueurs d'emblée Ac anti-HBc, Ag HBs et Ac anti-HBs

Interprétation des résultats suite au dépistage de l'hépatite B chez une personne à risque asymptomatique (à l'exclusion de l'enfant et de la personne adulte fortement immunodéprimée)

CE TABLEAU N'EST PAS VALABLE EN CAS DE SUSPICION CLINIQUE OU BIOLOGIQUE D'INFECTION B AIGUË OU CHRONIQUE (se reporter aux recommandations de l'Anaes 2001¹¹)

Profil biologique	Interprétation : « profil compatible avec... »
Ac anti-HBc- [*] Ag HBs- Ac anti-HBs-	Absence de contact avec le virus En cas de suspicion d'infection récente, un contrôle de ces marqueurs est nécessaire trois mois après
Ac anti-HBc- Ag HBs- Ac anti-HBs+	Antécédent de vaccination (taux protecteur d'Ac anti-HBs défini par l'OMS : > 10 UI/L)
Ac anti-HBc+ Ag HBs- Ac anti-HBs+	Infection ancienne et guérie[†]
Ac anti-HBc+ Ag HBs- Ac anti-HBs-	Infection ancienne et guérie[†] avec disparition des Ac anti-HBs Profil ne pouvant exclure une guérison en cours (les Ac anti-HBs vont apparaître) Profil ne pouvant exclure une infection occulte [‡] ou un mutant de l'Ag HBs [§] (situations exceptionnelles) ni un faux positif pour l'Ac anti-HBc
Ac anti-HBc- Ag HBs+ Ac anti-HBs-	Infection B aiguë récente avant apparition des Ac anti-HBc
Ac anti-HBc+ Ag HBs+ Ac anti-HBs-	Infection B en cours (aiguë ou chronique)
Ac anti-HBc+ AgHBs+ Ac anti-HBs+	Séroconversion HBs en cours Profil ne pouvant exclure une infection chronique avec présence d'Ac anti-HBs (situation exceptionnelle)

- * Ac anti-HBc totaux en l'absence d'autre précision
- † le patient est considéré comme actuellement guéri mais une réactivation reste possible dans certaines circonstances (immunodépression sévère)
- ‡ infection B occulte : infection B chronique caractérisée par un Ag HBs indétectable mais un ADN viral sérique généralement faible
- § des mutations du gène S codant la protéine virale d'enveloppe peuvent être à l'origine de l'absence de détection de l'Ag HBs par certains dispositifs de diagnostic commercialisés

¹¹ 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

4.3 Perspectives et pistes de recherche

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

- identification explicite des populations cibles du dépistage de l'hépatite B (y compris sujets contacts et personnes avant instauration d'un traitement immunosuppresseur) et quantification précise de la population cible et rejointe en vue d'une analyse d'impact budgétaire. L'Inpes, dans ses documents de synthèse sur la prévention de l'hépatite B, a identifié les personnes adultes à qui proposer une vaccination du fait d'un risque élevé d'exposition et donc à dépister au préalable ;
- élaboration d'une recommandation de prise en charge diagnostique et thérapeutique à la suite du dépistage positif du VHB, contrôle à distance de l'immunité devant certains profils immunitaires/bilan diagnostique de l'infection B en cours (aiguë ou chronique) ;
- actualisation de la recommandation de prise en charge diagnostique (y compris en cas de suspicion d'infection récente) et thérapeutique de l'hépatite C chronique (actualisation en cours à la HAS) ;
- place des tests de « diagnostic rapide » dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B. Une saisine de la DGS est parvenue pour le programme de travail 2011 mais l'absence de tests disposant du marquage CE pour le diagnostic rapide de l'hépatite B du fait de performances insuffisantes sera un obstacle à leur évaluation ;
- place des tests de détection de l'Ag du VHC ainsi que des tests combinés Ag – Ac anti-VHC dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Ces tests existent actuellement mais leurs performances sont en cours d'évaluation ;
- place des tests de « diagnostic rapide » dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C ;
- recommandation conjointe de dépistage des hépatites B, C et de l'infection par le VIH.

Besoins de recherche complémentaire :

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

5. Participants

L'équipe

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

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

Sociétés savantes et organisations

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

Société française de biologie clinique (SFBC)
Société française de microbiologie (SFM)
Société française de santé publique (SFSP)
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes)
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
Regroupement des sociétés scientifiques de médecine générale (RSSMG)
Association française pour l'étude du foie (AFEF)
Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE)
SOS Hépatites
Collectif Hépatites virales
AIDES

Groupe de travail

Dr François Bourdillon, santé publique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Stéphane Chevaliez, virologie, Groupe hospitalier Henri-Mondor – Albert-Chenevier, Créteil
Dr Fabrice Guerber, biologie polyvalente, LABM Elibio, Vizille
Dr Christine Jestin, santé publique, Inpes, Saint-Denis

Dr Éric Laforgerie, Afssaps, Saint-Denis
Dr Coralie Pallier, virologie, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Dr Jacques Thierry, microbiologie, laboratoire Charcot Point du jour, Lyon
Dr Cécile Vaugelade, Afssaps, Saint-Denis

Experts extérieurs auditionnés

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

Groupe de lecture

Pr Laurent Alric, hépato-gastro-entérologie, hôpital Purpan, Toulouse
Dr Michel Arnould, médecine générale, Villers-Saint-Georges
Dr François Bailly, hépato-gastro-entérologie, hôpital Hôtel-Dieu, Lyon

Michel Bonjour, représentant association patients, SOS Hépatites
Dr Serge Bouhana, médecine générale, Aigueblanche
Dr Jean-Jacques Crappier, médecine générale, Le Mans
Carole Damien, représentant association patients, Collectif Hépatites virales

Dr Agnès Gautheret-Dejean, virologie,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Jérôme Guechot, biochimie, hôpital Saint-Antoine,
Paris
Dr Marie-Francoise Huez-Robert, médecine générale,
Chambray-lès-Tours
Dr Bertrand Hanslik, hépato-gastro-entérologie,
Montpellier
Laurence Hartmann, économie, Lille
Dr Vincent Leroy, hépato-gastro-entérologie, CHU
Michallon, Grenoble
Tek-Ang Lim, économie, ECDC
Dr Véronique Loustaud-Ratti, médecine interne, CHU
Dupuytren, Limoges
Dr Vincent Mallet, hépato-gastro-entérologie, hôpital
Cochin, Paris
Dr Anne Malouli, médecine générale, Fismes
Dr Nathalie Maréchal, médecine générale, Blois
Alain Marraud, représentant association patients,
Collectif Hépatites virales
Pr Patrice Morand, virologie, CHU Michallon, Grenoble
Pr Élisabeth Nicand, virologie, HIA Val-de-Grâce,
Paris
Lionel Perrier, économie, FNCLCC, Lyon
Dr Didier Ribard, hépato-gastro-entérologie, hôpital
Caremeau, Nîmes
Pr Anne-Marie Roque-Afonso, hépato-gastro-
entérologie, hôpital Paul-Brousse, Paris
Dr Alessandra Rosenthal-Allieri, immunologie,
hôpital de l'Archet, Nice
Michèle Sizorn, représentant association patients,
SOS Hépatites
Dr Hervé Treppoz, santé publique, CCMSA

6. Remerciements

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

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





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur

www.has-sante.fr