



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

# Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D

Janvier 2017

Cet argumentaire, réalisé en vue d'une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication - information

5, 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

Abréviations et acronymes .....	4
Résumé .....	5
Introduction .....	7
<b>1. Contexte .....</b>	<b>13</b>
1.1 Source d'information.....	13
1.2 Les hépatites virales.....	13
1.3 Données d'épidémiologie .....	13
1.4 Physiopathologie et histoire naturelle des hépatites B, C et D.....	14
1.5 Éléments sur le diagnostic .....	16
1.6 Éléments sur le traitement et la prise en charge des hépatites chroniques .....	20
<b>2. Méthode d'évaluation .....</b>	<b>25</b>
2.1 Champ de l'évaluation .....	25
2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse .....	25
2.3 Recueil du point de vue des professionnels .....	28
<b>3. Résultats de l'évaluation .....</b>	<b>29</b>
3.1 Analyse de la littérature .....	29
3.2 Synthèse des réponses des parties prenantes.....	42
3.3 Commentaires de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) .....	43
Conclusion.....	45
Annexe 1. Recherche documentaire.....	47
Annexe 2. Listes des tableaux et figures .....	51
Annexe 3. Présentation et analyse méthodologique des recommandations retenues.....	52
Annexe 4. Références exclues de l'analyse de la littérature ne répondant pas aux critères de sélections .....	54
Annexe 5. Réponses <i>in extenso</i> des parties prenantes .....	56
Annexe 6. Sollicitation et réponse de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) .....	91
Références .....	95
Fiche descriptive .....	98

## Abréviations et acronymes

**Ac** .....anticorps

**Ag** .....antigène

**ALAT** .....alanine amino-transférase

**ANAES** .....Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

**ANDEM** .....Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale

**ANSM** .....Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**CHC** .....carcinome hépatocellulaire

**DMDIV** .....Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV)

**INF  $\alpha$**  .....interféron  $\alpha$

**IST** .....infection sexuellement transmissible

**NICE** .....*National Institute for Health and Care Excellence*

**TROD** .....tests rapides d'orientations du diagnostic

**VHA** .....virus de l'hépatite A

**VHB** .....virus de l'hépatite B

**VHC** .....virus de l'hépatite C

**VHD** .....virus de l'hépatite D

**VHE** .....virus de l'hépatite E

## Résumé

### Objectif

L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence de l'actualisation de la liste des actes de biologie médicale, pris en charge par l'assurance maladie en France, et de recenser les indications des actes indiqués dans le diagnostic et le suivi des hépatites virales B, C et D.

### Méthode

La méthode retenue est une procédure d'évaluation qui comprend :

- la réalisation d'une analyse critique de la littérature synthétique identifiée par une recherche documentaire systématique ;
- le recueil de la position argumentée des organismes professionnels concernés (infectiologie, hépato-gastroentérologie, biologie médicale) et du Centre national de référence des hépatites B, C et D ;
- l'identification des cohérences entre ces données ainsi recueillies (recommandations de bonne pratique et position argumentée des organismes professionnels et du CNR) et la demande ;

ces éléments étant synthétisés dans un argumentaire, soumis au Collège de la HAS pour validation.

### Conclusion

Ce travail rapporte une homogénéité entre la plupart des modifications suggérées par la demande et les préconisations des recommandations et les positions des parties prenantes.

#### En ce qui concerne le VHB :

- la HAS rappelle que le dépistage passe par la recherche des trois marqueurs Ag HBs, Ac anti-HBc et Ac anti-HBs ;
- la HAS est favorable à la suppression de la réitération de la recherche de l'Ag HBs sur le deuxième prélèvement après un résultat positif de cette recherche sur un premier prélèvement, réalisée dans le cadre d'un dépistage fondé sur la recherche des trois marqueurs. Cette réitération de la recherche de l'Ag HBs n'ayant ni base réglementaire, ni fondement technique, ni d'utilité clinique ;
- la HAS est favorable au maintien de la recherche des IgM anti-HBc qui trouve sa place dans la confirmation du diagnostic d'une infection récente, notamment avec la recherche de l'ADN VHB, sur un deuxième prélèvement après un résultat positif de l'Ag HBs sur un premier prélèvement dans le cadre d'un dépistage fondé sur la recherche des trois marqueurs ;
- la HAS est favorable à la suppression des actes de recherche isolée de l'Ag HBe et des Ac anti-HBe et au maintien de la recherche concomitante de ces marqueurs qui trouve sa place dans la prise en charge de l'hépatite B chronique ;
- la HAS est favorable à l'inscription de la détection-quantification de l'ADN du VHB qui trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement, le suivi post-traitement et le suivi des patients non traités ;
- la HAS est favorable au maintien du contrôle de l'immunité avant vaccination chez les personnes susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, directement ou indirectement, qui peut être réalisé avec l'acte utilisé pour le dépistage ;
- la HAS est favorable à l'inscription du contrôle de l'immunité après vaccination qui est indiqué dans les situations suivantes :
  - les personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques,

- ▶ les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...),
- ▶ les personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules,
- ▶ les partenaires sexuels d'une personne à risque d'être infectée par le virus de l'hépatite B,
- ▶ les personnes immunodéprimées.

**En ce qui concerne le VHD :**

- la HAS est favorable au maintien de la recherche des Ac anti-VHD qui trouve sa place dans le dépistage de ce virus chez les patients porteurs de l'Ag HBs ;
- la HAS est favorable au maintien de la détection-quantification de l'ARN du VHD qui trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le suivi du traitement et le suivi post-traitement ;
- la HAS est favorable au maintien de la recherche de l'IgM anti-VHD qui trouve sa place dans le diagnostic et le suivi des patients infectés par ce virus, notamment car ce marqueur, s'il reste positif, peut être prédictif d'une rechute à l'arrêt du traitement ;
- la HAS est favorable à la suppression de la recherche des Ag VHD, et de la recherche qualitative de l'ARN du VHD.

**En ce qui concerne le VHC :**

- la HAS est favorable au maintien de la recherche des Ac anti-VHC qui trouve sa place dans le dépistage de ce virus ;
- la HAS est favorable à la suppression de la répétition de la recherche des Ac anti-VHC sur le deuxième prélèvement après un résultat positif de cette recherche sur un premier prélèvement. Cette répétition de la recherche des Ac anti-VHC n'ayant ni base réglementaire, ni fondement technique, ni d'utilité clinique ;
- la HAS est favorable à l'inscription de la détection-quantification de l'ARN du VHC qui trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement et le suivi post-traitement ;
- la HAS est favorable à la suppression du sérotypage et de la recherche qualitative de l'ARN du VHC.

## Introduction

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a sollicité, en septembre 2015, l'avis de la HAS sur la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)<sup>1</sup> concernant les actes relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites virales B, C et D.

La HAS a répondu en janvier 2016 à une partie de cette demande, en donnant un avis favorable à l'inscription de l'acte « Diagnostic d'une hépatite B » (code 4500) regroupant trois marqueurs (antigène HBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs) pour dépister une infection par le VHB<sup>2</sup> en s'appuyant sur sa recommandation de santé publique de mars 2011 qui préconise le recours simultané à ces trois marqueurs (1). Cet avis implique la suppression des actes permettant la recherche isolée des trois marqueurs concernés : « antigène HBs par EIA » (code 0322) ; « anticorps anti-HBs (IgG ou Ig totales) par EIA » (code 0323) et « anticorps anti-HBc totaux par EIA (code 0351).

Le reste de la demande de la CNAMTS porte sur (cf. Tableau 1) :

- l'inscription d'un acte ;
- la modification du libellé et/ou des indications pour quatre autres actes ;
- le maintien sans modification de cinq actes ;
- et la suppression de 13 autres actes.

Les indications et les limitations actuelles mentionnées dans la NABM des actes à évaluer sont reportées dans le Tableau 1 ainsi que le nombre de réalisation de ces actes pour 2015.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence de ces propositions et de recenser les indications des actes mentionnés dans la demande (2).

<sup>1</sup> [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index\\_presentation.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI)

<sup>2</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.

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2588228/fr/avis-n2016-0005/ac/seap-du-13-janvier-2016-du-college-de-la-has-relatif-a-la-modification-de-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-proposee-par-la-cnamts-le-14-septembre-2015-et-portant-sur-l-examen-diagnostique-de-biologie-medicale-a-realiser-dans-le-cadre-du-depistage-de-l-hepatite-virale-b](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2588228/fr/avis-n2016-0005/ac/seap-du-13-janvier-2016-du-college-de-la-has-relatif-a-la-modification-de-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-proposee-par-la-cnamts-le-14-septembre-2015-et-portant-sur-l-examen-diagnostique-de-biologie-medicale-a-realiser-dans-le-cadre-du-depistage-de-l-hepatite-virale-b)

Tableau 1. Liste des actes mentionnés dans la demande avec leurs indications actuelles (pour les actes déjà inscrits), le détail de la demande pour chacun des actes, et le volume de réalisation en France en 2015.

Code NABM	Libellé actuel	Indications actuelles mentionnées par la NABM <sup>3</sup>	Demande de la CNAMTS	Nombre réalisé en 2015 <sup>4</sup>
<b>Hépatite B (VHB)</b>				
4120	Détection du génome viral du VHB qualitative ou semi-quantitative.	Hépatites chroniques d'étiologie indéterminée avec marqueurs sérologiques viraux négatifs ; indications et suivi de traitement.	Modifications de la technique, des indications et de la forme du libellé : « Charge virale VHB La prise en charge de l'acte 4120 est limitée aux indications suivantes : - mise en évidence d'une répllication virale ; - bilan pré-thérapeutique ; - surveillance thérapeutique ; - cytolysse inexplicquée ; - imputabilité du VHB au cours d'une hépatopathie ayant plusieurs causes possibles ; - diagnostic de l'infection chez un enfant né d'une mère infectée par le virus de l'hépatite B ».	90 164
322	Sérologie Ag HBs.	- Pas de limitation. - En cas de résultat positif ou douteux pour l'antigène HBs, un contrôle doit être réalisé sur un deuxième prélèvement différent de celui qui a servi au dépistage et coté par le biologiste sur la référence 322.	Suppression (voir l'avis de la HAS de janvier 2016).	2 554 558
4500	NA	NA	Dépistage d'une hépatite B : Ag HBs, Ac anti-HBc et Ac anti-HBs (voir l'avis de janvier 2016).	NA

<sup>3</sup> NABM, édition d'avril 2016.<sup>4</sup> Source BIOLAM, Régime général France entière <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-de-biologie-medicale/biolam-2013-2015.php> consulté le 08/08/2016 (3).



Code NABM	Libellé actuel	Indications actuelles mentionnées par la NABM	Demande de la CNAMTS	Nombre réalisé en 2015
<b>Hépatite B (VHB) - suite</b>				
4501	NA	NA	En cas de résultat positif pour l'antigène HBs lors de l'examen 4500B, un contrôle de l'antigène HBs et une recherche d'IgM anti-HBc doivent être réalisés sur un deuxième prélèvement différent de celui qui a servi au dépistage.	NA
4714	Contrôle de l'immunité après vaccination, dosage des Ac anti-HBs (IgG ou Ig totales).	Pas de limitation.	Précision des indications : - personne susceptible de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...) ; - personne candidate à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ; - partenaire sexuel d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ; - personne immunodéprimée.	34 494
0353	Ag HBe.	Pas de limitation	Suppression.	24 583
0354	Ac anti-HBe.	Pas de limitation.	Suppression.	22 624
4711	Suivi hépatite chronique (Ag HBs, Ag HBe, Ac anti-HBe).	Pas de limitation.	Maintien.	229
4712	Contrôle de guérison (Ag HBs, Ac anti-HBs).	Pas de limitation.	Maintien.	31 452
4710	Diagnostic d'une infection récente (Ag HBs et Ac anti-HBc IgM).	Pas de limitation.	Suppression.	34 071

Code NABM	Libellé actuel	Indications actuelles mentionnées par la NABM	Demande	Nombre réalisé en 2015
<b>Hépatite B (VHB) - suite</b>				
4713	Contrôle de l'immunité avant vaccination (Ac anti-HBs et Ac anti-HBc).	D'une personne exposée.	Suppression.	34 494
323	Ac anti-HBs.	Pas de limitation.	Suppression (voir l'avis de janvier 2016).	2 184 027
352	Ac anti-HBc (IgM).	Pas de limitation.	Suppression.	61 296
351	Ac anti-HBc totaux.	Pas de limitation.	Suppression (voir l'avis de janvier 2016).	1 869 427
<b>Hépatite D (VHD)</b>				
4119	Détection quantitative de l'ARN viral du VHD.	Limité à l'initiation du traitement d'une hépatite delta ; et au suivi thérapeutique d'une hépatite delta.	<p>Modifications des indications et changement du libellé :</p> <p>Charge virale VHD</p> <p>La prise en charge de l'acte 4119 est limitée aux indications suivantes :</p> <p>1) à la mise en évidence d'une répllication virale ;</p> <p>2) au contrôle d'une réponse virologique après traitement.</p> <p>Pour ces deux indications, les conditions suivantes doivent être réunies : Ag HBs positif, anticorps totaux anti-delta positifs et atteinte hépatique documentée.</p>	912
4118	Détection qualitative de l'ARN viral.	Limité à la mise en évidence d'une répllication virale ; au contrôle d'une réponse virologique durable après traitement.	Suppression	55
1741	Ac anti-VHD (Ac delta) IgM.	Limité aux porteurs de l'Ag HBs.	Suppression.	1 664
1742	Ag VHD (Ag delta ou Ag HD).	Limité aux porteurs de l'Ag HBs.	Suppression.	2 009

Code NABM	Libellé actuel	Indications actuelles mentionnées par la NABM	Demande	Nombre réalisé en 2015
<b>Hépatite D (VHD) - suite</b>				
1740	Ac IgG ou totaux anti-VHD (Ac delta).	Limité aux porteurs de l'Ag HBs.	Maintien.	8 624
<b>Hépatite C (VHC)</b>				
4124	Charge virale VHC.	Limité au bilan pré-thérapeutique des hépatites C ; et au suivi thérapeutique des hépatites C.	Modifications des indications (indications actuelles de l'acte 4123) et changement du libellé : « Charge virale VHC ».	111 948
4126	Sérotypage du VHC par méthode immunologique.	Limité au bilan pré-thérapeutique des hépatites C.	Suppression.	1
123	Détection qualitative de l'ARN viral.	Limité aux situations suivantes : 1) en cas de sérologie VHC positive : - mise en évidence d'une répllication virale, - diagnostic de l'infection chez un enfant né de mère infectée par le virus de l'hépatite C, - évaluation de l'efficacité thérapeutique, - imputabilité du virus de l'hépatite C au cours d'une hépatopathie ayant plusieurs causes possibles ; 2) en cas de sérologie VHC négative ou discordante : - hépatopathie aiguë d'étiologie indéterminée, - hépatopathie chronique d'étiologie indéterminée, - exploration d'une maladie systémique pouvant être associée au virus de l'hépatite C, - diagnostic précoce lors d'un risque de contamination par le virus de l'hépatite C après piqûre lors d'un prélèvement biologique ou d'une injection (si le sujet contaminant est infecté par le virus de l'hépatite C ou a un statut sérologique inconnu) ; 3) prise en charge des couples sérodifférents vis-à-vis de l'hépatite C en vue d'une assistance médicale à la procréation.	Suppression.	17 696

Code NABM	Libellé actuel	Indications actuelles mentionnées par la NABM	Demande	Nombre réalisé en 2015
<b>Hépatite C (VHC) - suite</b>				
3784	Sérodiagnostic de dépistage des Ac anti-VHC.	Pas de limitation.	Maintien.	2 642 224
3785	Contrôle sérologique.	Contrôle sérologique par une technique EIA ou non, utilisant un réactif différent de celui utilisé pour le dépistage.	Maintien.	20 380

Ag : antigène ; Ac : anticorps

## 1. Contexte

### 1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant notamment inclus des chapitres du référentiel français de la Société française de microbiologie, des chapitres de l'ouvrage de référence du Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, ainsi que le rapport français d'expertise de 2014 concernant la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C.

### 1.2 Les hépatites virales

Les hépatites virales sont des infections systémiques avec tropisme hépatique exclusif ou prédominant. Les virus hépatotropes provoquent notamment des lésions hépatiques 1) liées à l'effet cytopathogène de l'infection de l'hépatocyte par le virus et/ou 2) liées à la réaction immunitaire antivirale de l'hôte. Certains virus (VHB, VHC, VHE) provoquent des manifestations extra-hépatiques dues à la réaction immune de l'hôte (4).

Cinq virus responsables d'hépatites virales sont identifiés : le virus de l'hépatite A (VHA), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite D (VHD), le virus de l'hépatite E (VHE). D'autres virus sont potentiellement hépatotropes et peuvent avoir des manifestations hépatiques, tels que le virus herpès simplex, le virus varicelle-zona, le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, le virus de la dengue, le VIH au cours de la primo-infection et les virus de fièvres hémorragiques (4).

Dans cet argumentaire seront traitées les hépatites B, C et D.

### 1.3 Données d'épidémiologie

La transmission des VHB, VHC et VHD est essentiellement parentérale. Elle est également sexuelle ou materno-fœtale pour le VHB, ainsi que pour le VHC et le VHD mais dans une moindre mesure. Cependant, le risque de transmission sexuelle est accru pour le VHC devant des rapports traumatiques ou s'il y a une co-infection par une infection sexuellement transmissible (IST), dont le VIH (4).

#### 1.3.1 Hépatite B

Dans le monde, deux milliards de personnes présentent des marqueurs d'infection passée ou présente par le VHB. Environ 240 millions de personnes souffrent d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (définie comme la positivité pour l'antigène de surface de l'hépatite B pendant au moins six mois) (5). La prévalence du portage de l'Ag HBs est la plus élevée en Asie du sud-est et en Afrique sub-saharienne. En France métropolitaine, elle est estimée à 0,65 %, ce qui correspond à plus de 280 000 personnes<sup>5</sup>, avec environ 2 500 nouveaux cas par an (4, 6, 7). L'incidence des hépatites B aiguës a elle été estimée récemment à 0,44 pour 100 000 habitants en France (8).

Le nombre de décès en France parmi les patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite B est d'environ 2 000 pour l'année 2011 (9). L'effectif de décès par hépatite B chronique était de 79 en 2013 en France métropolitaine<sup>6</sup>. Le nombre de décès liés à l'hépatite B serait proche de 1 300 par an selon une enquête de l'Institut de veille sanitaire réalisée en 2008 (10). Il faut

<sup>5</sup> Il faut noter que l'intervalle de confiance est large et correspond à plus ou moins 100 000 personnes.

<sup>6</sup> CépiDC, <http://www.cepidc.inserm.fr/site4/>, consulté en juillet 2016 ; les données pour 2014 ne sont pas disponibles à la date de cette consultation.

noter qu'il n'y a pas de modélisation en France de la mortalité due au carcinome hépatocellulaire (CHC) associé au VHB.

### 1.3.2 Hépatite C

À l'échelle mondiale, 130 à 150 millions d'individus sont porteurs chroniques de l'hépatite C (11). La prévalence est plus forte en Asie et en Afrique qu'en Europe occidentale et en Amérique du nord (4, 7). La séroprévalence des anticorps (Ac) anti-VHC en France est estimée à 0,75 %, soit environ 345 000<sup>7</sup> personnes ayant été infectées par le VHC. La prévalence de l'ARN du VHC a été estimée à 0,42 %, correspondant à 192 700<sup>8</sup> personnes ayant une infection chronique (8). Il est estimé à ce jour qu'en France environ 75 000 personnes infectées par le VHC ne connaissent pas leur statut (12). Le nombre de décès en France parmi les patients hospitalisés avec un diagnostic d'hépatite C est d'environ 3 000 pour l'année 2011 (9). L'effectif de décès par hépatite C chronique était de 504 pour 2013 en France métropolitaine<sup>6</sup>.

### 1.3.3 Hépatite D

Le VHD étant obligatoirement symbiotique<sup>9</sup> avec le VHB, son épidémiologie est calculée sur celle du VHB. Environ 15 millions de personnes dans le monde ont une co-infection chronique par le VHD et le VHB (13). En France, entre 2 et 5 % des porteurs de l'Ag HBs présenteraient des Ac anti-VHD (14).

## 1.4 Physiopathologie et histoire naturelle des hépatites B, C et D

### 1.4.1 Hépatite B

Il s'agit d'un virus à ADN dont la multiplication virale est, en elle-même, peu cytopathogène. La variation interindividuelle de la réponse immune de l'hôte contre l'infection virale explique le polymorphisme des manifestations cliniques de l'hépatite B. Il existe schématiquement quatre types de réponses immunes de l'hôte contre le virus (7) :

- **une réaction immune forte.** Elle s'exprime par l'élimination des virus circulants et des hépatocytes infectés et se traduit par une hépatite aiguë suivie d'une guérison. Cependant, la réaction peut être « suraiguë » et s'accompagne alors d'une nécrose hépatocellulaire massive entraînant une hépatite fulminante. Les hépatites fulminantes sont rares mais gravissimes. Elles représentent 1 % environ des hépatites aiguës symptomatiques ;
- **une réaction immune faible et adaptée.** Elle s'exprime par une infection restant asymptomatique évoluant vers une guérison ;
- **une réaction immune faible et inadéquate.** Il s'installe alors une tolérance partielle associant une réplication prolongée du VHB avec la persistance de l'antigène de surface du VHB (Ag HBs) et une atteinte hépatique chronique. L'hépatite chronique peut se prolonger des mois voire des années avant d'évoluer vers la cirrhose. C'est au cours de l'hépatite chronique sous la dépendance de multiples facteurs (toxique, génétique, alimentaire) que peut se produire la transformation hépatocytaire conduisant à un cancer primitif du foie (le carcinome hépatocellulaire) ;
- **une réaction immune nulle.** Il s'agit des porteurs chroniques asymptomatiques tolérant présentant une réplication parfois massive du VHB sans lésions hépatiques.

Il faut noter que la guérison conclut 90 à 95 % des cas d'infections aiguës à l'âge adulte. A l'inverse, seul 5 % des infections aiguës guérissent lorsque la contamination a lieu à la naissance ou dans la petite enfance (7).

<sup>7</sup> Intervalle de confiance [287 373-423 549].

<sup>8</sup> Intervalle de confiance [150 935-246 055].

<sup>9</sup> Les caractéristiques physiopathologiques du VHD sont abordées dans la partie 1.4.3.

L'hépatite aiguë évolue dans 5 à 10 % des cas chez l'adulte vers une forme chronique qui se définit par la persistance des Ag HBs après six mois.

L'évolution de l'hépatite chronique est caractérisée par cinq phases (4, 7) :

- **la phase d'immunotolérance**, avec notamment la présence de l'Ag HBe, une réplication virale élevée (reflétée par un niveau élevé d'ADN-VHB) et les transaminases normales. Cette phase caractérise surtout les patients infectés par voie maternofoetale ou dans la petite enfance. La réplication virale importante rend ces patients très contagieux. Le niveau de fibrose et de nécro-inflammation est nul ou faible ;
- **la phase de réaction immune avec Ag HBe positif**. Le déterminant antigénique HBe de la protéine HBe (Ag HBe) est présent avec une réplication virale plus faible que dans la phase d'immunotolérance. Le niveau des transaminases fluctue. Cette phase concerne le plus souvent les personnes infectées à l'âge adulte. Cette phase peut persister plusieurs années et aboutir à une séroconversion HBe avec la perte de l'Ag HBe et l'acquisition des Ac anti-HBe. Elle peut faire suite à la phase d'immunotolérance. Le niveau de fibrose et de nécro-inflammation est modéré ou élevé avec une progression rapide de la fibrose ;
- **la phase de portage inactif**. L'Ag HBe est négatif dans cette phase, les Ac anti-HBe sont positifs, les transaminases sont normales, et la réplication virale est faible ou nulle (inférieure à 2 000 UI/mL). Elle peut faire suite à la phase de réaction immune. Tant que les Ac anti-HBs ne sont pas présents, un risque de réactivation existe d'autant plus devant une immunodépression ;
- **la phase d'infection chronique avec Ag HBe négatif**. Cette phase peut faire suite soit à la phase immune, soit à la phase de portage inactif après plusieurs années d'évolution. Elle se caractérise par une réponse immune tardive témoignant d'un échappement du virus à la réaction immune de l'hôte. Le niveau de réplication virale et des transaminases est fluctuant. Les lésions fibrotiques et nécro-inflammatoires sont modérées à sévères. Les patients de cette phase sont porteurs de virions ayant une mutation rendant difficile ou impossible la synthèse de l'Ag HBe. La rémission spontanée à ce stade est très rare ;
- **la phase de perte de l'Ag HBs**. Lors de cette phase l'ADN-VHB est le plus souvent indétectable. Elle se caractérise par la détection des anticorps dirigés contre les protéines de la capside du VHB (Ac anti-HBc) et puis l'apparition des Ac anti-HBs. En l'absence de cirrhose préalable à la disparition de l'Ag HBs, cette phase s'accompagne d'une amélioration histologique.

La présentation clinique et le profil évolutif de l'hépatite B sont résumés dans le Tableau 2.

### 1.4.2 Hépatite C

Il s'agit d'un virus à ARN directement cytopathogène pour le foie. La guérison est spontanée après une infection aiguë dans 15 à 30 % des cas. L'évolution vers la chronicité a lieu dans 70 à 85 % des cas, avec un risque d'évolution à terme vers une fibrose, une cirrhose puis un CHC. Ce risque est notamment majoré par la co-infection avec le VIH, la consommation d'alcool ou le surpoids. Il faut noter que l'hépatite C est la plus fréquente des hépatites chroniques (4, 7). L'hépatite C représente en France la deuxième cause de cirrhose et de CHC et la deuxième indication de transplantation hépatique (14). Il existe huit génotypes du VHC dont les génotypes 1 et 3 sont les plus fréquents en France (14).

La présentation clinique et le profil évolutif de l'hépatite C sont résumés dans le Tableau 2.

### 1.4.3 Hépatite D

Le VHD est un virus à ARN, déficient car utilisant l'enveloppe du VHB pour se répliquer. Il ne peut donc infecter qu'un patient déjà infecté par le VHB (surinfection) ou un patient s'infectant dans le même temps par le VHB (co-infection) (4). La co-infection par le VHD majore de 10 à 20 fois le risque de survenue d'une hépatite B fulminante. La surinfection majore aussi le risque d'évolution vers une hépatite chronique active et/ou une cirrhose (7).

La présentation clinique et le profil évolutif de l'hépatite D sont résumés dans le Tableau 2.

**Tableau 2. Présentation clinique et profil évolutif des infections par les virus des hépatites B, C et D.**

		VHB	VHC	VHD
<b>Infection aiguë</b>	<i>Incubation (jours)</i>	30-120	15-90	30-45
	<i>Phase d'invasion</i>	Asymptomatique	Asymptomatique	Asymptomatique
	<i>Phase d'état</i>	Le plus souvent asymptomatique, ictère et asthénie parfois	Le plus souvent asymptomatique, ictère et asthénie parfois	Le plus souvent asymptomatique
	<i>Formes fulminantes</i>	< 1 %	Exceptionnel	5 %
<b>Évolution vers l'infection chronique</b>		De 5-10 % des adultes ; 90 % des nouveau-nés	70-85 %	Évolution parallèle à celle du VHB

## 1.5 Éléments sur le diagnostic

### 1.5.1 Diagnostic de l'hépatite B

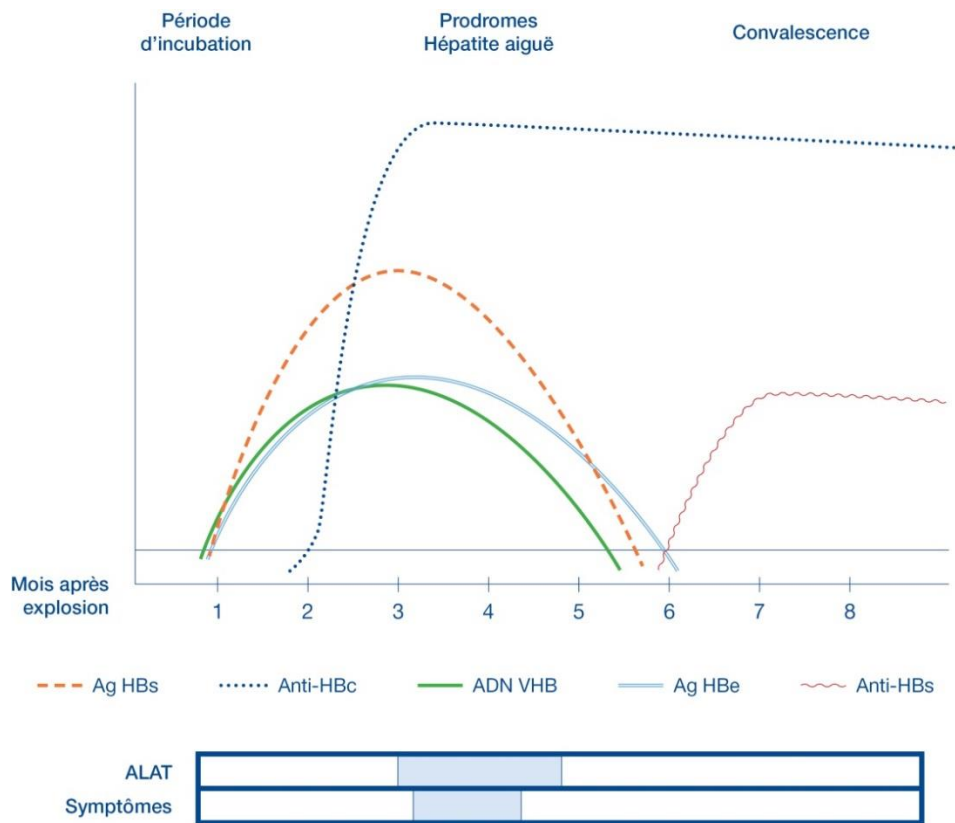
Des évaluations ont été réalisées par la HAS concernant le dépistage du VHB. Il faut noter que la HAS recommande que la stratégie de dépistage de l'hépatite B repose sur la détection des trois marqueurs de l'infection à VHB par un test ELISA réalisé à partir d'un prélèvement veineux : Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc (1). Par ailleurs, la HAS a rendu un avis favorable en janvier 2016 à l'inscription de ces trois marqueurs à la Nomenclature des actes de biologie médicale<sup>10</sup>.

La cinétique des marqueurs sérologiques est présentée dans les figures 1 et 2.

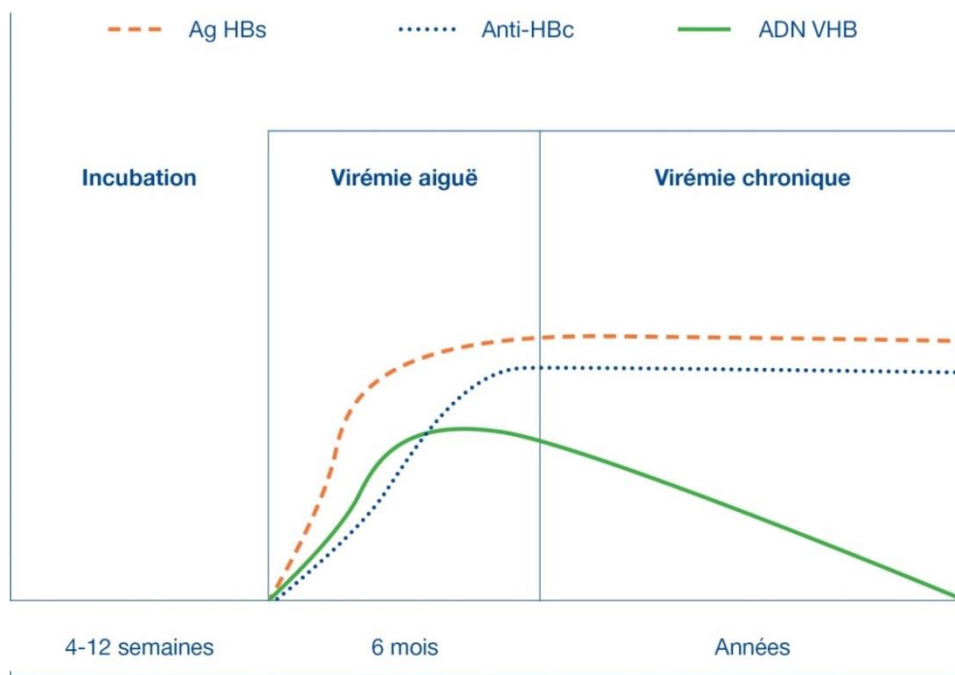
<sup>10</sup> Avis du Collège de la HAS du 13 janvier 2016 : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/a\\_2015\\_0005\\_depistagevhb.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/a_2015_0005_depistagevhb.pdf)



**Figure 1. Cinétique des marqueurs biologiques de l'infection par le VHB au cours de l'hépatite aiguë « spontanément résolutive », d'après le Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, 2016 et la Haute Autorité de santé, 2011 (1, 4)<sup>11</sup>.**



**Figure 2. Cinétique des marqueurs biologiques de l'infection par le VHB au cours de l'hépatite chronique, d'après le Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, 2016 et la Haute Autorité de santé, 2011 (1, 4).**



<sup>11</sup> Il faut noter que l'ADN VHB est fluctuant.

L'interprétation des marqueurs sérologiques de l'hépatite B est résumée dans le Tableau 3.

**Tableau 3. Interprétation des marqueurs sérologiques de l'infection par le VHB, d'après le Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, 2016 et la Société française de microbiologie, 2015 (4, 15)<sup>12</sup>.**

Ag HBs	Ac anti-HBc	Ac anti-HBs	Interprétations
-	-	+	Sujet vacciné.
-	-	-	Absence d'immunité, une vaccination peut être proposée selon le calendrier vaccinal.
+	+	-	Infection évolutive dont le caractère aiguë ou chronique est déterminé par la clinique, la présence d'IgM anti-HBc et l'évolution à six mois.
-	+	+	Infection guérie.
-	+	-	Infection guérie (le plus souvent) ou infection chronique inactive avant la séroconversion HBs (risque de réactivation en cas d'immunodépression) <sup>13</sup> .

#### ► Diagnostic de l'hépatite aiguë B

Actuellement, deux marqueurs sont classiquement utilisés : Ag HBs et IgM anti-HBc. La présence de ces deux marqueurs dans un contexte clinique d'hépatite aiguë signe le diagnostic (14).

#### ► Diagnostic de l'hépatite chronique B

L'hépatite chronique B est définie par la persistance pendant plus de six mois de l'Ag HBs. Elle associe au portage de l'Ag HBs une réplication virale élevée (supérieure à 2 000 UI/ml) (14), une augmentation permanente ou intermittente de l'activité sérique des aminotransférases et une activité hépatique nécrotico-inflammatoire. Au cours de l'infection chronique, la présence de l'Ag HBs et des Ac anti-HBc peut être associée à la présence de l'Ag HBe. Cependant, il faut noter que l'hépatite chronique B à Ag HBe négatif est la plus fréquente en France (14).

Les éléments du diagnostic de l'infection par le VHB sont résumés dans le Tableau 4.

**Tableau 4. Éléments du diagnostic de l'infection par le VHB, d'après le Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, 2016 et la Société française de microbiologie, 2015 (4, 15)<sup>12</sup>.**

Phase aiguë	Phase chronique	Guérison
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transaminasémie de 5 à 20 N.</li> <li>- Marqueurs antigéniques et sérologiques : Ag HBs+, Ac anti-HBc+, IgM anti-HBc+, Ac anti-HBs-.</li> <li>- Réplication virale élevée : ADN VHB+ dans le plasma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertransaminasémie persistante d'intensité variable, voire normalisation.</li> <li>- Marqueurs antigéniques et sérologiques : Ag HBs+ &gt; 6 mois, Ac anti-HBs-.</li> <li>- Réplication virale d'intensité variable : ADN VHB+ dans le plasma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Normalisation des transaminases.</li> <li>- Séroconversion anti-HBs (apparition des AC anti-HBs).</li> </ul>
	<p>Les IgG anti-HBc apparaissent après la primo-infection quelle que soit l'évolution (guérison ou infection chronique). Elles peuvent persister de manière isolée en cas de contact très ancien. Un profil des Ac anti-HBs+ isolé témoigne d'une vaccination (efficace si le taux est &gt; 10 UI/mL).</p>	

<sup>12</sup> Sérodiagnostic VHB à réaliser à distance de l'administration de produits dérivés du sang.

<sup>13</sup> Plus rarement, porteurs inactifs du VHB ayant un très faible niveau de réplication virale, patients infectés par des souches virales portant des substitutions amino-acidiques de l'Ag HBs, patients ayant une infection B occulte, patients ayant une hépatite chronique recevant un traitement antiviral efficace ou patients co-infectés par le VHB et le VHD.

## 1.5.2 Diagnostic de l'hépatite C

### ► Diagnostic de l'hépatite aiguë C

Le diagnostic de l'hépatite C aiguë repose actuellement sur la détection des Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC. La présence simultanée de ces deux marqueurs permet d'affirmer l'existence de la contamination par le VHC mais ne distingue pas l'aigu du chronique. L'absence d'anticorps et la présence d'ARN du VHC signe une hépatite aiguë récente dont le diagnostic sera confirmé par l'apparition d'anticorps sur un prélèvement réalisé plusieurs semaines après (environ 70 jours). En l'absence des deux marqueurs et en dehors d'une suspicion d'infection très récente, le diagnostic d'hépatite aiguë C peut être éliminé (14).

Il faut noter que la stratégie de dépistage de l'hépatite C repose actuellement sur la détection des Ac anti-VHC par un test ELISA de 3<sup>ème</sup> génération<sup>14</sup> réalisé sur un prélèvement veineux (17, 18).

### ► Diagnostic de l'hépatite chronique C

La persistance de l'ARN du VHC au-delà de six mois définit l'infection chronique par le VHC. L'hépatite chronique C est caractérisée par la présence simultanée des Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC chez des patients présentant des signes cliniques et/ou biologiques d'hépatite chronique (14).

Les éléments du diagnostic de l'infection par le VHC sont résumés dans le Tableau 5.

**Tableau 5. Éléments du diagnostic de l'infection par le VHC, d'après le Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, 2016 et la Société française de microbiologie, 2015 (4, 15).**

Phase aiguë	Phase chronique	Guérison
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertransaminasémie.</li> <li>- Sérologie : IgG anti-VHC+.</li> <li>- Réplication virale : ARN VHC+ dans le plasma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertransaminasémie persistante ou fluctuante ou absente (1,5 à 3,4 N pendant plus de six mois).</li> <li>- Réplication virale : ARN VHC+ dans le plasma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Normalisation des transaminases.</li> <li>- ARN VHC négatif dans le plasma.</li> </ul>
<p>Les IgG anti-VHC apparaissent pendant ou après la primo-infection quelle que soit l'évolution (guérison ou infection chronique).</p>		

## 1.5.3 Diagnostic de l'hépatite D

Au cours d'une hépatite D aiguë, qui par définition survient chez un patient infecté par le VHB, il y a deux situations (14) :

- la co-infection caractérisée par une hépatite modérée évoluant le plus souvent vers l'élimination du VHD et du VHB, où la présence des Ag HBs et Ag VHD et de l'ARN VHD et de l'ADN VHB est contemporaine au pic de transaminase ;
- la surinfection caractérisée par une hépatite aiguë sévère avec des niveaux très élevés de viremie puis de transaminases.

<sup>14</sup> Les générations des tests correspondent à des évolutions technologiques avec notamment dans le début des années 1990 les tests de 1<sup>ère</sup> génération reposant sur la recherche d'une seule protéine recombinante localisée au niveau de la région NS4 (c100-3) du génome du VHC. Puis, dans le milieu des années 1990, sont utilisés des tests de 2<sup>ème</sup> génération permettant la détection des anticorps dirigés contre des protéines recombinantes des régions NS4 (c100-3), C (c22-3) et NS3 (c33c) du génome du VHC. Enfin, depuis le début des années 2000, sont utilisés les tests de 3<sup>ème</sup> génération qui ont permis un gain de performances diagnostiques (16). Les tests actuellement sur le marché sont des tests EIA « sandwich » basés sur le principe de la capture directe de l'Ag HBs par des anticorps. La phase de capture utilise essentiellement des anticorps monoclonaux humains ou murins, de 1 à 4 anticorps différents suivant les réactifs, fixés sur un support solide. La révélation de la réaction est réalisée par l'intermédiaire d'anticorps marqués, soit polyclonaux, soit monoclonaux. Le ou le(s) anticorps utilisé(s) sont dirigés vers une zone de la protéine « s ».

La chronicité se définit par la persistance de la virémie ARN VHD (14).

Classiquement, la recherche d'une infection VHD est réalisée chez les porteurs de l'Ag HBs (13, 14).

## **1.6 Éléments sur le traitement et la prise en charge des hépatites chroniques**

L'objectif de la prise en charge est de freiner l'évolution vers la cirrhose et le CHC.

Les patients diagnostiqués pour une hépatite virale chronique (VHB ou VHC) bénéficient d'un bilan biologique initial avec notamment une recherche des autres virus hépatotropes et du VIH. Les sujets porteurs chroniques du VHC non immunisés pour le VHB peuvent bénéficier d'une vaccination VHB. Une évaluation de l'atteinte histologique est engagée en parallèle ainsi qu'une recherche d'un CHC par imagerie (7).

### **1.6.1 Traitement de l'hépatite B chronique**

Concernant les formes aiguës communes, aucune thérapeutique antivirale n'est indiquée. Devant les formes fulminantes, le traitement est essentiellement symptomatique jusqu'à, dans certaines conditions, la transplantation hépatique (7).

Le traitement de l'hépatite B chronique repose en première intention sur l'interféron  $\alpha$  pégylé (INF  $\alpha$ ) ou sur des analogues nucléosidiques (entécavir) ou nucléotidiques (ténofovir) (14). Il faut noter que le traitement antiviral par l'interféron administré durant un an permet d'obtenir une réponse virologique soutenue (négativation de l'ADN du VHB 24 semaines après l'arrêt du traitement) chez environ un quart des patients. Le traitement antiviral par les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques permet d'obtenir une négativation de l'ADN du VHB chez la majorité des patients mais nécessite une administration prolongée voire indéfinie. Les molécules utilisées ayant une indication dans le traitement de l'hépatite B chronique sont listées dans le Tableau 6.

#### **► Bilan biologique initial avant traitement**

Avant l'initiation du traitement, des bilans sont entrepris : clinique, biologique, morphologique et de fibrose. Le bilan biologique comporte notamment une sérologie VHB complète, la quantification de l'ADN du VHB, la recherche d'autres hépatites chroniques (VHC, VHD), la sérologie pour le VIH, et les IgG anti-VHA (pour évaluer ou non la nécessité de vacciner contre le VHA) (7).

Le rapport français de « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C » mentionne trois critères essentiels pour poser l'indication du traitement : le taux sérique de l'ADN du VHB, le taux sérique d'ALAT et la sévérité de la maladie hépatique. Un taux d'ADN du VHB supérieur à 2 000 UI/mL est un des critères permettant d'envisager un traitement (14).

#### **► Éléments sur le suivi des patients non traités**

Les patients non traités sont classiquement des porteurs inactifs du VHB ou qui présentent une hépatite chronique « minime ». Ces patients bénéficient néanmoins d'une surveillance régulière avec notamment un suivi biologique. Ce suivi comporte notamment une mesure quantitative de l'ADN du VHB afin de dépister une éventuelle réactivation. La fréquence de cette mesure varie en fonction du statut du patient ; à titre d'exemple, elle est classiquement tous les six mois chez les porteurs inactifs (ADN VHB < 2 000 UI/mL), tous les 6 à 12 mois chez les patients présentant une hépatite chronique (ADN VHB > 2 000 UI/mL) de faible activité et une fibrose minime (14).

#### **► Éléments sur le suivi des patients traités par interféron pégylé**

Classiquement, les patients positifs pour l'Ag HBe bénéficient d'un suivi biologique incluant la détermination de la charge virale avant le traitement puis à 12, 24 et 48 semaines du traitement puis 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement. La perte durable de l'Ag HBe, avec un taux de tran-

saminase normale, et une charge virale du VHB < 2 000 UI/mL définissent une bonne réponse au traitement (14).

Pour les patients Ag HBe négatif, la charge virale est mesurée à 6 et 12 mois du traitement et 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement. Un taux de transaminase normal et une charge virale ADN du VHB < 2 000 UI/mL définissent une bonne réponse au traitement (14).

► **Éléments sur le suivi des patients traités par antiviraux (analogues nucléosidiques ou analogues nucléotidiques)**

Les patients Ag HBe positif bénéficient d'une évaluation au cours du traitement tous les six mois du statut Ag HBe et des transaminases. La fréquence de suivi de l'ADN du VHB est trimestrielle lors de la première année de traitement puis tous les trois à six mois (14).

Les patients Ag HBe négatif bénéficient d'une mesure de la charge virale tous les trois mois pendant la première année du traitement puis tous les trois à six mois (14).

Par ailleurs, l'ensemble des résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments utilisés dans le traitement de l'hépatite B chronique mentionnent plus ou moins explicitement la quantification de l'ADN du VHB et/ou la recherche de marqueurs de séroconversion (disparition de l'Ag HBe, apparition des Ac anti-HBe ou des Ac anti-HBs) pour le suivi du traitement (Tableau 6).

Les RCP de chacun des produits ont été consultés en juillet 2016<sup>15</sup>.

**Tableau 6. Médicaments indiqués dans le traitement de l'hépatite B chronique.**

Médicaments ayant une indication dans le traitement de l'hépatite B chronique	Suivi biologique au cours du traitement, tel que mentionné dans le RCP
<b>Les cytokines</b>	
Interféron alfa-2a (Roferon®)	Mention de marqueurs de réplication virale (ADN VHB, Ag HBe) qui conditionnent l'indication et permettent d'évaluer l'efficacité du traitement.
Interféron alfa-2b (Introna®)	Mention de marqueurs de réplication virale (ADN VHB, Ag HBe) qui conditionnent l'indication et permettent d'évaluer l'efficacité du traitement, et conditionnent l'interruption du traitement.
Peginterféron alfa-2a (Pegasys®)	Mention de marqueurs de réplication virale (ADN VHB, Ag HBe) qui conditionnent l'indication et permettent d'évaluer l'efficacité du traitement.
<b>Les analogues nucléos(t)idiques</b>	
Entecavir (Baraclude®)	La durée du traitement peut être conditionnée par la disparition des marqueurs de réplication virale (Ag HBe, ADN VHB), l'apparition des Ac anti-HBe ou jusqu'à séroconversion HBs.
Tenofovir (Viread®)	La durée du traitement peut être conditionnée à la disparition des marqueurs de réplication virale (perte Ag HBe, de l'ADN VHB, apparition des Ac anti-HBe) ou jusqu'à séroconversion HBs.
Telbivudine (Sebivo®)	Le taux d'ADN du VHB doit être surveillé à la semaine 24 de traitement afin de s'assurer que la suppression virale est complète (ADN du VHB < 300 copies/ml). Pour les patients avec un ADN du VHB détectable après 24 semaines de traitement, une modification du traitement doit être envisagée. L'ADN du VHB doit être surveillé tous les six mois afin de s'assurer que le patient continue à répondre au traitement. Si l'ADN du VHB se révèle positif à un moment ou à un autre après la réponse initiale, une modification du traitement doit être envisagée.

<sup>15</sup> Répertoire des spécialités pharmaceutiques <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté entre le 11 et le 13 juillet 2016.

Médicaments ayant une indication dans le traitement de l'hépatite B chronique	Suivi biologique au cours du traitement, tel que mentionné dans le RCP
Adefovir (Hepsera®)	La durée du traitement est conditionnée à la disparition des marqueurs de réplication virale (perte Ag HBe, de l'ADN VHB, apparition des Ac anti-HBe) ou jusqu'à séroconversion HBs.
Lamivudine (Zeffix®)	La durée du traitement est conditionnée à la disparition des marqueurs de réplication virale (perte Ag HBe, de l'ADN VHB, apparition des Ac anti-HBe) ou jusqu'à séroconversion HBs.

### 1.6.2 Traitement des co-infections VHB-VHD

Actuellement, les patients sont traités par INF pendant au moins 48 semaines avec une quantification de l'ARN du VHD, de l'ADN du VHB et de l'Ag HBs tous les trois mois. La détection de l'ADN du VHB impliquera l'utilisation, en complément de l'INF, d'un analogue nucléos(t)idique. Après les 48 semaines, le traitement est arrêté en cas de réussite c'est-à-dire si l'ARN du VHD est indétectable, ou en cas d'échec si l'ARN du VHD n'a pas diminué. Le traitement est poursuivi pendant 24 à 48 semaines, si l'ARN du VHD a diminué d'au moins deux  $\log_{10}$  (14).

### 1.6.3 Traitement de l'hépatite C

L'objectif du traitement de l'hépatite C est la guérison. Elle est signée par la présence d'une réponse virologique soutenue, classiquement définie par une recherche de l'ARN du VHC par PCR dont le résultat est négatif 24 semaines après l'arrêt du traitement. Les traitements actuels pour l'hépatite C permettent de guérir sur un plan virologique plus de 90 % des patients (4).

Le choix du traitement se fait notamment sur le génotype du VHC et sur l'état de cirrhose. Il existe sept génotypes du VHC et les sujets sont généralement infectés par un seul génotype. En France, le génotype 1 (1a et surtout 1b) est le plus fréquent (61 %), suivi du génotype 3 (19 %) ; les génotypes 2 (9 %), 4 (9 %), 5 (2 %) et 6 (< 1 %) sont plus rares (6).

Les molécules ayant une indication dans le traitement de l'hépatite C chronique sont listées dans le Tableau 7.

La mise sur le marché de ces nouveaux antiviraux d'action directe (AAD) a profondément modifié la stratégie de traitement des malades infectés par le virus de l'hépatite C et la Commission de la transparence de la HAS a, lors de ses premières évaluations en juin 2014 (19), émis des recommandations définissant la population de patients chez qui ces AAD pouvaient être proposés. Il s'agit de :

- en priorité, tous les patients dont la maladie hépatique était au stade de fibrose hépatique F3 ou F4 ;
- certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose hépatique, tels les patients en attente de transplantation d'organe, les femmes ayant un désir de grossesse, les usagers de drogues, les patients co-infectés par le VIH et les personnes détenues ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C.

Il était également suggéré de traiter les patients au stade de fibrose hépatique F2 dans des délais courts.

Depuis la Commission de la transparence de la HAS a élargi en juin 2016 l'utilisation de six antiviraux d'action directe (sofosbuvir, daclatasvir, siméprévir, association fixe de sofosbuvir et de lé-dipasvir, dasabuvir, association fixe d'ombitasvir, paritaprévir et ritonavir) aux patients (20) :

- ayant une fibrose hépatique de stade F2 ;
- greffés (quel que soit l'organe) ;
- en attente de greffe ;

- en hémodialyse ;
- co-infectés par le VIH ;
- ayant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C ;
- ayant une hépatite C de génotype 3 ;
- ayant des facteurs de risque de progression rapide de l'hépatite ;
- susceptibles de transmettre le virus.

Cet avis de la Commission de la transparence a été suivi de l'instruction de la Direction générale de l'offre de soins « DGOS/PF2/DGS/SP2/PP2/DSS/1C/2016/246 du 28 juillet 2016 relative à l'organisation de la prise en charge de l'hépatite C par les nouveaux antiviraux d'action directe (NAAD) » qui mentionne les conditions de prise en charge de ces médicaments par l'Assurance maladie et leurs indications remboursées (21).

Plus récemment, le Collège de la HAS en novembre 2016 recommande notamment de proposer le traitement à l'ensemble des patients infectés par le VHC, y compris les porteurs asymptomatiques ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (non inclus dans les recommandations de juin 2014) (22).

Le rapport français de « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C » indique que la surveillance de l'efficacité du traitement est fondée sur des mesures répétées de la charge virale (ARN du VHC) (14). Pour les patients recevant un antiviral d'action directe, la charge virale est classiquement mesurée avant la mise sous traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement comme l'indique la plupart des RCP de ces médicaments (Tableau 7).

Selon l'Assurance maladie (23), 18 600 patients ont initié un traitement par antiviraux à action directe entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 30 juin 2015 en France. Selon le rapport paru en septembre 2016 intitulé « Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le VHC » (12), il est estimé qu'il resterait à traiter entre 150 000 et 160 000 personnes en France.

**Tableau 7. Médicaments indiqués dans le traitement de l'hépatite chronique C.**

Médicaments ayant une indication dans le traitement de l'hépatite C chronique <sup>16</sup>	Suivi biologique au cours du traitement, tel que mentionné dans le RCP <sup>15</sup>
<b>Analogues nucléosidiques</b>	
Ribavirine	Mention de recherche du taux plasmatique d'ARN du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ) de la réponse virologique soutenue approximativement six mois après l'arrêt du traitement dans les études cliniques.
<b>Antiviraux d'action directe</b>	
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Mention de recherche du taux plasmatique d'ARN du VHC inférieur à LIQ de la réponse virologique soutenue 12 semaines (RSV12) après l'arrêt du traitement dans les études cliniques.
Simeprevir (Olysio®)	Mention de recherche du taux plasmatique d'ARN du VHC pour évaluer la réponse virologique après l'arrêt du traitement à 12 et 24 semaines (taux indétectable : RSV12 et RSV24) dans les études cliniques. Le taux ARN VHC (> 25 UI/mL) conditionne l'arrêt du traitement en association avec le peginterféron alfa et à la ribavirine.

<sup>16</sup> Il faut noter que le bocéprévir et le télaprévir ont une « place très restreinte dans la stratégie de traitement de l'hépatite C compte tenu de l'arrivée de nouveaux traitements » (24, 25).

<b>Médicaments ayant une indication dans le traitement de l'hépatite C chronique<sup>16</sup></b>	<b>Suivi biologique au cours du traitement, tel que mentionné dans le RCP<sup>15</sup></b>
Daclatasvir (Daklinza®)	Mention de recherche du taux plasmatique d'ARN du VHC à 4 et 12 semaines de traitements pour évaluer la réponse virologique et poursuivre ou interrompre le traitement.
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Mention de recherche du taux plasmatique d'ARN du VHC pour évaluer la réponse virologique après l'arrêt du traitement à 12 et 24 semaines (taux indétectable : RSV12 et RSV24) dans les études cliniques.
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)	Mention de recherche du taux plasmatique d'ARN du VHC pour évaluer la réponse virologique après l'arrêt du traitement à 12 semaines (taux indétectable : RSV12) dans les études cliniques.
Dasabuvir (Exviera®)	Mention de recherche du taux plasmatique d'ARN du VHC pour évaluer la réponse virologique après l'arrêt du traitement à 12 semaines (taux indétectable : RSV12) dans les études cliniques.
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)	Evaluation en cours, avis favorable de la Commission de la transparence du 19 octobre 2016.
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)	Evaluation en cours, avis favorable de la Commission de la transparence du 19 octobre 2016.
<b>Les cytokines</b>	
Interféron pégylé alfa 2a (Pegasys®)	Mention de recherche du taux plasmatique d'ARN du VHC pour adapter la durée du traitement.
Interféron pégylé alfa 2b (Viraferonpeg®)	Arrêt de la commercialisation selon le laboratoire.



## 2. Méthode d'évaluation

Conformément à la feuille de route adoptée par le Collège de la HAS en juin 2016 (2), la procédure d'évaluation consiste pour ce sujet :

- pour les 12 actes pour lesquels sont demandées des modifications ou une suppression (Tableau 1), en colligeant les indications mentionnées dans la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, revues systématiques) identifiée par une recherche documentaire systématique et sélectionnée après analyse méthodologique ;
- pour les actes de confirmation du diagnostic de l'hépatite B et de l'hépatite C sur un second prélèvement, en recensant de la même façon les recommandations ou rapports d'évaluation de moins de cinq ans (dernier rapport de la HAS date de 2011) (1) mentionnant la nécessité de confirmation du diagnostic, et également en réalisant une recherche des bases réglementaires éventuellement existantes ;
- en recueillant le point de vue des parties prenantes pour les actes évalués : d'une part, celui du Centre national de référence des hépatites B, C et D et d'autre part, ceux des organismes professionnels des praticiens concernés ; notamment sur les aspects qui ne seraient pas précisés dans la littérature synthétique analysée ;
- en compilant ces éléments dans un argumentaire, soumis directement au Collège pour validation.

### 2.1 Champ de l'évaluation

L'évaluation porte sur le diagnostic et le suivi des infections par les virus de l'hépatite B, C, et D. Elle traite à la fois des techniques d'amplification génique et de sérologie.

### 2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse

#### 2.2.1 Stratégie de recherche bibliographique et résultats

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, seule la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique) a été recherchée. La recherche documentaire a été conduite de la manière suivante (Tableau 8) :

**Tableau 8. Stratégie de recherche bibliographique.**

<b>Sources interrogées</b>	<i>Medline</i>
<b>Recherches complémentaires</b>	Sites internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; sites internet d'organismes professionnels français et étrangers ; références des publications identifiées
<b>Période de recherche</b>	Recherche de janvier 2010 à mai 2016, veille documentaire jusqu'en novembre 2016

Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites internet consultés figurent en Annexe 1.

Cette recherche documentaire a permis d'identifier 416 documents (recherche initiale et recherche complémentaire manuelle, puis veille).

## 2.2.2 Critères de sélection et sélection des documents identifiés

Une première sélection sur titre et résumé des 416 documents identifiés par les recherches, a permis d'écartier les revues générales et les recommandations sans lien avec le sujet. Ont ainsi été écartés 376 documents. Le processus de veille a permis d'identifier une recommandation.

Les critères utilisés pour la suite de processus de sélection s'appuient sur des items adaptés pour ce sujet du « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » en ligne sur le site de la HAS (26), et de la grille développée par le consortium *Agree* (« grille *Agree II* ») (27). Ces items adaptés sont énoncés ci-après et en Annexe 3.

Les 40 documents restant sont tous des recommandations de bonne pratique. Elles ont été retenues si elles traitaient du diagnostic et/ou du suivi des infections par le VHB, le VHC et le VHD et renseignaient sur leur méthode d'élaboration, en particulier si elles renseignaient sur la réalisation effective d'une revue systématique de la littérature avec des critères de sélection et une analyse du niveau de preuve. Elles devaient présenter également un niveau de gradation du niveau de preuve et devaient indiquer la force de la recommandation. Enfin, les liens d'intérêts devaient être mentionnés. Cette seconde sélection a abouti *in fine* à retenir huit recommandations de bonne pratique. Les documents identifiés après la première sélection sur titre et résumé par notre recherche systématique ne répondant pas à l'ensemble de ces critères ont été exclus de l'analyse. Ils sont listés en Annexe 3.

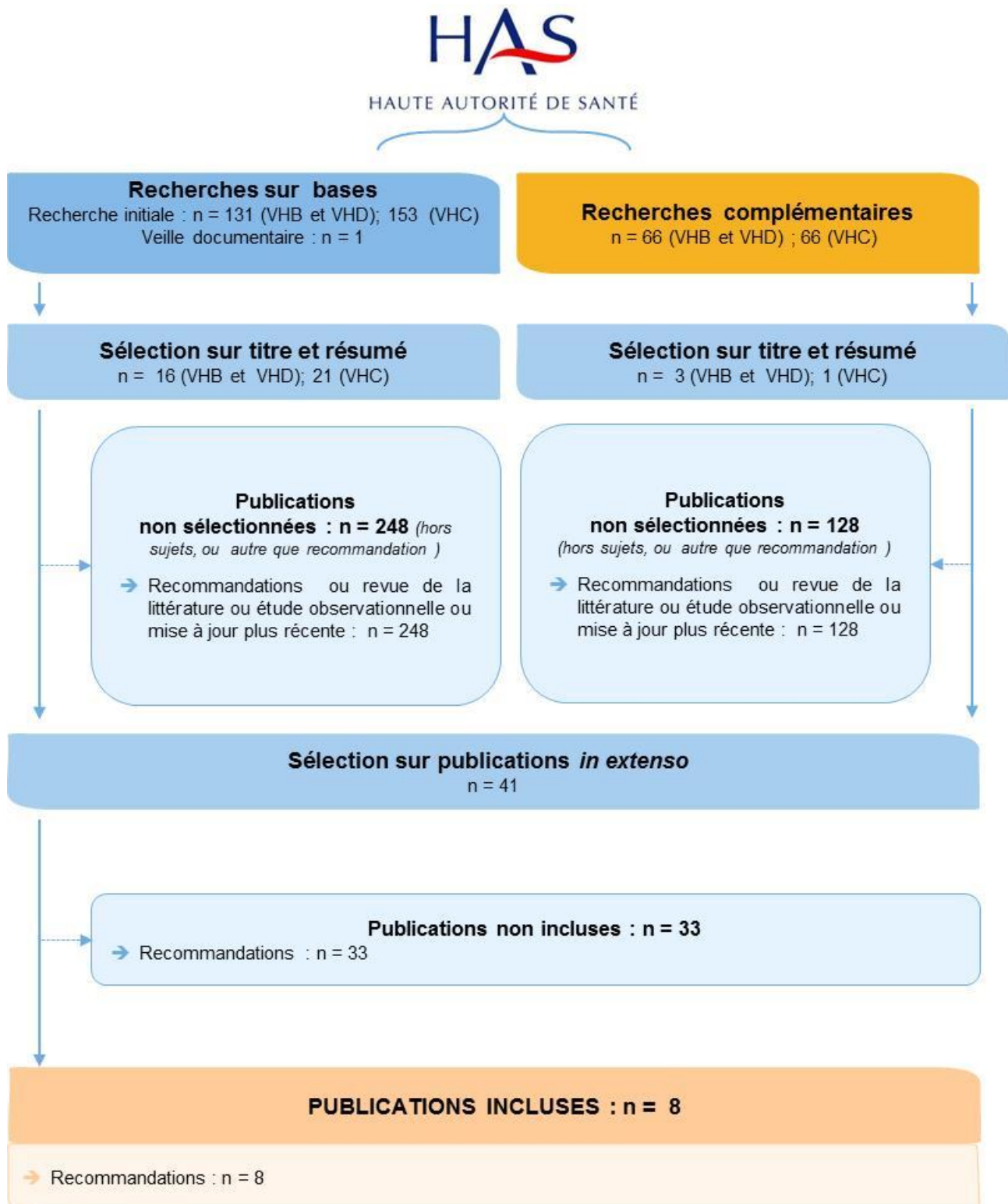
Les résultats de la recherche documentaire et du processus de sélection sont présentés dans le schéma ci-dessous (Figure 3).

L'appréciation de la qualité méthodologique des huit recommandations retenues est présentée en Annexe 3.

Les 32 documents identifiés par notre recherche systématique ne répondant pas à l'ensemble de ces critères ont été exclus de l'analyse. La liste des documents exclus figure en Annexe 3.

Au cours du processus de sélection et d'analyse de la littérature, cinq documents français récents ont été identifiés. Il s'agit du rapport français de « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C » (14) ; le rapport du Haut conseil de la santé publique (HCSP) de 2014 (28), le Référentiel en microbiologie médicale de 2015 (15) et les recommandations françaises les plus récentes (février 2016) sur la prise en charge des hépatites C de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) avec la Société française d'hépatologie et la Société de pathologie infectieuse de langue française (29) et le rapport français paru en 2016 intitulé « Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le VHC » (12). Au cours de la période de consultation des parties prenantes, le processus de veille documentaire a permis d'identifier une recommandation de bonne pratique « *EASL Recommendations on treatment of Hepatitis C 2016* » de l'*European Association for the Study of the Liver* (30). Ces documents ne répondent pas à l'ensemble des critères méthodologiques internationaux actuellement utilisés pour l'élaboration des recommandations et notamment ne renseignent pas sur la méthode de recherche de la littérature et son caractère systématique. Etant les recommandations les plus récentes sur ces sujets et faisant référence en France et/ou en Europe pour la prise en charge des patients, leurs conclusions principales sont mentionnées dans ce rapport. Elles apparaissent dans des paragraphes distincts à la suite des paragraphes de synthèse des recommandations retenues répondant à l'ensemble des critères méthodologiques. Les arguments sur lesquels se fondent les préconisations de ces documents ne sont généralement pas présentés.

Figure 3. Diagramme de sélection des références bibliographiques analysées.



## 2.3 Recueil du point de vue des professionnels

### 2.3.1 Organismes professionnels consultés

Les professions sollicitées sont celles impliquées dans la réalisation ou la prescription des actes évalués. Leur point de vue a été recueilli *via* leurs conseils nationaux professionnels (CNP) ou *via* les sociétés savantes, lorsque le CNP n'était pas constitué :

- le Collège français de médecine d'urgence (CFMU) ;
- le CNP d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE) ;
- le CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI) ;
- la Société française de biologie clinique (SFBC).

Le Centre national de référence des hépatites virales B, C et D a également été consulté.

### 2.3.2 Modalité de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>17</sup>, dans le cas présent - pour les CNP (ou à défaut les sociétés savantes) - comme groupes professionnels concernés en pratique par les conséquences de ce rapport, c'est-à-dire par la réalisation ou la prescription des actes évalués dans ce rapport. **Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres.** Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>18</sup>.

En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS (Annexe 5) ainsi qu'un exemplaire du document de travail de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique. Pour ce qui est du CNR, c'est le responsable qui a été destinataire de ces documents.

Cette sollicitation a été envoyée le 15 septembre 2016. Les retours des parties prenantes ont eu lieu entre le 3 octobre 2016 et le 22 novembre 2016. Les points de vue émis par les parties prenantes qui ont répondu, sont présentés *in extenso* en Annexe 5. Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS dans la partie 0 de ce rapport.

Il faut noter que le Collège français de médecine d'urgence n'a pas répondu.

---

<sup>17</sup> Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « *La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences.* » <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

<sup>18</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

## 3. Résultats de l'évaluation

### 3.1 Analyse de la littérature

Suite à la recherche bibliographique et à la sélection (critères de sélection énoncés dans le chapitre 2.2.2), huit recommandations de bonne pratique ont été analysées (Annexe 3).

#### 3.1.1 Présentation des recommandations sélectionnées

Le résumé de l'analyse méthodologique des recommandations est présenté en Annexe 3.

Cinq recommandations traitent de l'hépatite B (31-35), dont quatre traitent également de l'hépatite D (31-34) :

- 2012, *EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection*, de l'European Association for the Study of the Liver (34) ;
- 2013, *Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines*, de l'European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (35) ;
- 2013, *Hepatitis B (chronic). Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults*, du National Institute for Health and Care Excellence (32) ;
- 2015, *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection*, de l'Organisation mondiale de la santé (31) ;
- 2016, *KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B*, de la Korean Association for the Study of the Liver (33).

Trois recommandations traitent de l'hépatite C (dont les nouveaux traitements par antiviraux d'action directe) :

- 2015, *Hepatitis C guidance: AASLD-IDSAs recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus*, de l'American Association for the Study of Liver Diseases et de l'Infectious Diseases Society of America (36) ;
- 2016, *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection*, de l'Organisation mondiale de la santé (37) ;
- 2016, *KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C*, de la Korean Association for the Study of the Liver (38).

#### 3.1.2 Synthèse des recommandations et autres documents analysés pour les actes à évaluer concernant l'hépatite B

##### ► Mesure de la charge virale du VHB

Pour rappel, le demandeur propose de modifier la technique et les indications de cet acte inscrit à la NABM.

Cet acte inclut dans sa forme actuelle une recherche qualitative ou semi-quantitative. Il faut noter qu'aucune des recommandations sélectionnées ne mentionne le caractère qualitatif ou semi-quantitatif mais qu'elles mentionnent toutes la charge virale (examen quantitatif), ce qui correspond à la proposition de modification.

L'ensemble des cinq recommandations (31-35) positionnent la mesure de la charge virale comme un des indicateurs nécessaires au diagnostic, au choix de prise en charge (traitement ou non), au suivi du traitement et au suivi post-traitement. Ces indications correspondent à celles mentionnées dans la demande.

La fréquence de cette mesure varie en fonction du type de prise en charge ; à titre d'exemple, l'OMS recommande une mesure de la charge virale au moins annuelle chez les patients infectés par le VHB dont la charge virale est comprise entre 2 000 UI/mL et 20 000 UI/mL (31) (Tableau 9).

Le rapport français de « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C » mentionne que la charge virale est un des marqueurs de l'hépatite B chronique (14). Ces recommandations sont cohérentes avec les conclusions des recommandations analysées ci-dessus. En effet, il indique qu'un portage chronique du VHB associe la persistance de l'Ag HBs (plus de six mois) à un niveau de réplication virale élevé (plus de 2 000 UI/mL). Il indique par ailleurs que « *la quantification de l'ADN du VHB est indispensable à la pratique clinique afin de poser le diagnostic de l'hépatite chronique B, d'évaluer le pronostic de l'atteinte hépatique et le risque d'évolution vers la cirrhose ou le cancer primitif du foie, d'identifier les patients qui ont une indication de traitement, d'évaluer la réponse au traitement antiviraux et de détecter l'émergence de variants viraux résistants* ».

### ► Recherche des IgM anti-HBc

Pour rappel, le demandeur propose de supprimer cette recherche en première intention, notamment face à une hépatite aiguë, avec la suppression de l'acte « Diagnostic d'une infection récente (cytolyse aiguë) » (code 4710) qui comprend aussi la recherche de l'Ag HBs, et la suppression de cette recherche de manière isolée (code 0352). Le demandeur propose de limiter la recherche des IgM anti-HBc en seconde intention sur un deuxième prélèvement, après un résultat positif de l'Ag HBs sur un premier prélèvement dans le cadre de la recherche des trois marqueurs, conjointement avec la répétition de la recherche de l'Ag HBs (code 4501).

Les cinq recommandations sélectionnées ne mentionnent pas la recherche des IgM anti-HBc. Il faut noter que leur champ couvre uniquement les hépatites B chroniques.

Le rapport français de « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C » mentionne que le diagnostic de l'hépatite B aiguë repose seulement sur deux marqueurs : Ag HBs et IgM anti-HBc (14). Cette double recherche correspond à l'acte codé 4710.

### ► Ag HBe et Ac anti-HBe

Pour rappel, le demandeur propose de retirer ces actes isolés de la NABM.

Aucune des recommandations analysées ne mentionne la réalisation isolée de ces examens (Tableau 9).

A noter que dans la NABM actuelle figure un libellé comprenant la recherche couplée de ces deux marqueurs avec la recherche de l'Ag HBs : « Suivi d'une hépatite chronique » (code 4711). Le demandeur ne propose pas de modification de ce libellé, ce qui est en accord avec les recommandations sélectionnées.

### ► Contrôle de l'immunité avant vaccination

Pour rappel, le demandeur propose de retirer cet acte (code 4713) de la NABM.

Aucune des recommandations analysées ne mentionne la réalisation de cet examen (Tableau 9).

A noter que cet acte 4713 est composé de la recherche des Ac anti-HBs ainsi que des Ac anti-HBc, et que ces deux marqueurs sont inclus dans l'acte de dépistage fondé sur trois marqueurs (acte 4500), les deux actes 4713 et 4500 s'adressant à des personnes asymptomatiques.

Par ailleurs, le calendrier vaccinal de 2016 (39) indique que ce contrôle doit être effectué chez les « *personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets). A titre indicatif et non limitatif sont concernés : les professionnels de santé libéraux, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les tatoueurs...* ».

### ► Contrôle de l'immunité après vaccination

Cet acte est déjà inscrit à la NABM. La proposition de modification consiste en la mise à jour des populations cibles.

Aucune des cinq recommandations n'évoque un contrôle de l'immunité après vaccination, elles ne traitent pas de ce sujet (Tableau 9).

Le rapport du Haut conseil de la santé publique (HCSP) de 2014 intitulé « Vaccination contre l'hépatite B : problématique des non-répondeurs » liste les populations cibles d'un contrôle de vaccination (28, 40). Le calendrier vaccinal de 2016 (39) mentionne cette liste en se référant au rapport du HCSP. Cette liste est la suivante :

- les personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques ;
- les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...) ;
- les personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ;
- les partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ;
- les personnes immunodéprimées.

Cinq des huit recommandations de bonne pratique sélectionnées traitent de l'infection à VHB. Il ressort de l'analyse de ces recommandations que :

- la mesure de la charge virale du VHB trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement, le suivi post-traitement et le suivi des patients non traités ;
- la recherche des IgM anti-HBc trouve sa place dans le diagnostic de l'hépatite B aiguë ;
- la réalisation des actes isolés Ag HBe et Ac anti-HBe n'est pas mentionnée ; la recherche simultanée de ces deux marqueurs trouve néanmoins sa place dans le suivi d'une hépatite B chronique ;
- l'acte de dépistage inclut le contrôle de l'immunité avant vaccination puisqu'il se compose de deux des trois marqueurs de l'acte de dépistage, le contrôle étant à réaliser chez les personnes susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, directement ou indirectement ;
- le contrôle de l'immunité après vaccination trouve sa place dans les populations à risque définies dans le rapport du HCSP de 2014.

Tableau 9 Conclusions principales des recommandations sélectionnées traitant de l'hépatite B.

Indications des actes évalués et conclusions principales des auteurs	Niveau de gradation
<b>2015, <i>Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection</i>, de l'Organisation mondiale de la santé (31)</b>	
La charge virale intervient pour le diagnostic en étant un des éléments permettant de définir la phase de l'infection par le VHB. A titre d'exemple, le stade « immuno tolérant » peut présenter une charge virale > 200 000 UI/mL, le stade hépatite chronique inactive « contrôle immunitaire » peut présenter une charge virale < 2 000 UI/mL.	Non gradée, il s'agit de la définition des stades de l'infection.
La charge virale conditionne le traitement : ADN HBV > 20 000 UI/ml est un des critères de traitement de l'hépatite chronique sans cirrhose chez les plus de 30 ans.	Recommandation faible, faible niveau de preuve.
La charge virale est un élément du suivi des personnes non traitées : niveau bas de l'ADN VHB < 2 000 UI/mL, pas de traitement si absence de signe de cirrhose.	Recommandation forte, faible niveau de preuve.
La charge virale est un élément conditionnant l'interruption du traitement (ADN VHB indétectable).	Recommandation faible, faible niveau de preuve.
La charge virale est un élément du suivi pour toutes les hépatites chroniques avant, au cours, et après le traitement. La fréquence est au minimum annuelle et plus fréquente chez les personnes non traitées présentant l'ADN VHB fluctuant entre 2 000 UI/mL et 20 000 UI/mL ou chez les personnes traitées ou lorsque que le traitement est interrompu (fréquence tous les trois mois).	Recommandation forte, niveau de preuve intermédiaire.
<b>2013, <i>Hepatitis B (chronic). Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults</i>, du National Institute for Health and Care Excellence (32)</b>	
La charge virale (ADN VHB) et les Ac anti-HBc IgM font partie des tests à réaliser chez un adulte présentant des Ag HBs positif.	Recommandation forte, faible niveau de preuve.
La charge virale (ADN VHB) est l'un des éléments conditionnant le traitement antiviral chez la femme enceinte ou allaitante.	Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
La charge virale (ADN VHB) est l'un des éléments conditionnant la réalisation d'une biopsie hépatique dans le cadre de l'évaluation des atteintes hépatiques ou la mise en place d'un traitement antiviral (seuil 2 000 UI/mL).	Recommandation forte, faible niveau de preuve.
La charge virale (ADN VHB) est l'un des éléments du suivi du traitement : - l'administration du peginterféron $\alpha$ 2a peut être interrompue si la charge virale ne diminue pas de plus de 2 $\log_{10}$ 24 semaines après de début du traitement ; - la lamivudine peut être ajoutée au traitement si l'ADN VHB reste détectable 96 semaines après le début du traitement. La présence d'ADN VHB malgré le traitement de première ligne est l'un des éléments conditionnant le recourt au traitement de 2 <sup>ème</sup> et de 3 <sup>ème</sup> ligne.	Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
La charge virale (ADN VHB) est l'un des éléments conditionnant le traitement prophylactique anti-VHB chez les patients devant bénéficier d'un traitement immunosuppresseur, d'une chimiothérapie, ou d'une greffe ou transplantation.	Recommandation forte, faible niveau de preuve.



Indications des actes évalués et conclusions principales des auteurs	Niveau de gradation
La charge virale (ADN VHB) est l'un des éléments du suivi des patients non traités par antiviral, la fréquence est toutes les 48 semaines chez les personnes ayant une hépatite chronique inactive et plus fréquente toutes les 12 ou 24 semaines en cas de cirrhose.	Recommandation forte, faible niveau de preuve.
<b>2016, KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B, de la Korean Association for the Study of the Liver (33)</b>	
La charge virale est essentielle pour la caractérisation de l'infection, le diagnostic de l'hépatite chronique, la prise de décision de mise en place d'un traitement et son suivi, et la prédiction du risque d'hépatocarcinome. L'objectif du traitement est le maintien sur le long terme d'une charge virale indétectable.	Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
La fréquence du suivi de la charge virale varie à titre d'exemple avant traitement ; elle est tous les deux à six mois, et tous les un à trois mois sous traitement.	Recommandation forte, faible niveau de preuve.
<b>2012, EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection, de l'European Association for the Study of the Liver (34)</b>	
La charge virale est essentielle au diagnostic, à la prise de décision de traiter et au suivi du traitement. L'utilisation de la PCR est fortement recommandée pour le suivi et exprimée en UI/mL.	Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
La rémission virologique sur le long terme (charge virale indétectable) est le résultat visé par le traitement. La charge virale permet d'évaluer l'efficacité du traitement. Une absence de réponse initiale est définie par une réduction de moins de 1 log <sub>10</sub> de l'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale après trois mois de traitement. Une réponse virologique au traitement est définie par un ADN VHB indétectable. Classiquement, la fréquence de suivi au cours du traitement par analogues nucléos(t)idiques est tous les trois à six mois en fonction de la sévérité des atteintes hépatiques.	Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
Les indications du traitement se fondent généralement sur trois marqueurs dont la charge virale ADN VHB (alanine amino-transférase - ALAT et sévérité de l'atteinte hépatique) et le traitement peut être envisagé lorsque la charge virale est au-dessus de 2 000 UI/mL.	Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
Classiquement, le suivi de la charge virale s'effectue à 6 et 12 mois du traitement par interféron et à 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement.	Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
<b>2013, Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines, de l'European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (35)</b>	
La charge virale ADN VHB est un des éléments permettant de choisir d'initier le traitement. Elle permet de mesurer l'efficacité du traitement.	Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
La fréquence du suivi comportant notamment la charge virale est tous les six mois. Les seuils de charges virales utilisés chez les adultes semblent appropriés pour les enfants.	Recommandation forte, niveau de preuve intermédiaire.

### 3.1.3 Synthèse des recommandations et autres documents analysés pour les actes à évaluer concernant l'hépatite D

#### ► Détection qualitative de l'ARN du VHD

Pour rappel, le demandeur propose de retirer cet acte de la NABM.

Les recommandations analysées ne font pas mention de cet acte (Tableau 10). Par ailleurs, selon les chiffres de BIOLAM<sup>4</sup>, il est très peu utilisé en France en 2015 (55 actes réalisés) (Tableau 1).

#### ► Mesure de la charge virale du VHD

Pour rappel, le demandeur propose de modifier les indications de cet acte inscrit à la NABM.

Les quatre recommandations (31-34) positionnent la mesure de la charge virale comme un des indicateurs nécessaires au diagnostic et au suivi du traitement (y compris le post-traitement) (Tableau 10). Ces indications correspondent à celles mentionnées dans la demande.

Les fréquences de mesure de la charge virale sont peu détaillées dans les recommandations sélectionnées. A titre d'exemple, l'EASL (34) recommande, en plus des mesures durant le traitement, un contrôle pendant trois à six mois après le traitement.

Le rapport français de « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C » (14) mentionne que le diagnostic d'une hépatite D chronique passe par la mesure de la « virémie ». Le suivi du traitement passe également par la mesure de la charge virale avec classiquement une fréquence trimestrielle.

#### ► IgM anti-VHD et Ag VHD

Pour rappel, le demandeur propose de retirer ces actes de la NABM.

Les recommandations analysées ne font pas mention dans leurs préconisations de ces actes ni pour le diagnostic, ni pour le suivi du traitement (Tableau 10).

Il faut noter que le Référentiel en microbiologie médicale de 2015 indique que ces deux actes ont peu d'intérêt en clinique (15). Les IgM anti-VHD peuvent persister et fluctuer au cours du portage chronique de l'infection par VHD limitant leur intérêt pratique. L'Ag VHD est d'apparition fugace lors de l'infection VHD et n'a pas d'intérêt dans le diagnostic.

A noter que les recommandations sélectionnées retiennent la recherche des Ac anti-VHD dans le diagnostic d'une hépatite D, ce qui correspond à la demande.

Quatre des huit recommandations de bonne pratique sélectionnées traitent de l'infection à VHD. Il ressort de l'analyse de ces recommandations que :

- la mesure de la charge virale du VHD trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le suivi du traitement et le suivi post-traitement ;
- la recherche des IgM anti-VHD et la recherche de l'Ag VHD ne sont pas mentionnées.

Tableau 10. Conclusions principales des recommandations sélectionnées traitant de l'hépatite D.

Indications des actes évalués et conclusions principales des auteurs	Niveau de gradation Remarques
<b>2015, <i>Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection</i>, de l'Organisation mondiale de la santé (31)</b>	
La charge virale ARN VHD est un des éléments du diagnostic et de suivi du traitement (il est mentionné que les données sont très limitées).	Non gradé.
<b>2013, <i>Hepatitis B (chronic). Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults</i>, du <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (32)</b>	
La charge virale VHD permet d'évaluer le traitement : à titre d'exemple, le peginterféron alfa-2a est arrêté s'il n'y a pas de réduction de la charge virale après six mois à un an de traitement.	Avis d'experts et niveau de preuve très faible.
<b>2016, <i>KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B</i>, de la <i>Korean Association for the Study of the Liver</i> (33)</b>	
La charge virale ARN VHD est un des éléments du diagnostic, la réponse au traitement par interféron est évaluée par la mesure de la charge virale après 24 semaines.	Non gradé.
<b>2012, <i>EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection</i>, de l'<i>European Association for the Study of the Liver</i> (34)</b>	
La charge virale ARN VHD est à suivre durant le traitement et après pendant trois à six mois (il est mentionné que la recherche d'ARN du VHD n'est pas standardisée (en 2012)).	Recommandation faible, faible niveau de preuve.

### 3.1.4 Synthèse des recommandations et autres documents analysés pour les actes à évaluer concernant l'hépatite C

#### ► Détection qualitative de l'ARN du VHC

Pour rappel, le demandeur propose de retirer cet acte de la NABM.

Cet acte n'apparaît dans aucune des trois recommandations sélectionnées (Tableau 11). Selon les données de BIOLAM<sup>4</sup>, il est peu utilisé (Tableau 1).

#### ► Mesure de la charge virale du VHC

Pour rappel, le demandeur propose de modifier les indications de cet acte inscrit à la NABM.

Les trois recommandations sélectionnées indiquent que le diagnostic d'une infection par le VHC doit être confirmé par la recherche de l'ARN du VHC après une sérologie positive (36-38). L'OMS insiste sur le caractère immédiat de la confirmation (37) (Tableau 11).

Elles indiquent toutes que la charge virale VHC est indispensable au suivi du traitement et permet de vérifier l'efficacité du traitement en réalisant classiquement une mesure avant le traitement et une mesure à 12 ou 24 semaines après l'arrêt du traitement (Tableau 11). Ces indications correspondent à celles mentionnées dans la demande.

La mesure de la charge virale permet alors d'adapter la prise en charge. A titre d'exemple, selon l'AASLD, lors du contrôle de la charge virale quatre semaines après le début du traitement si l'ARN VHC est détectable, un nouveau contrôle est réalisé et si la charge virale a augmenté de plus d'1 log<sub>10</sub>, le traitement est arrêté (36) (Tableau 11).

La mesure de la charge intervient également dans le contexte d'une hépatite aiguë où une mesure répétée permet de détecter une guérison spontanée (36) (Tableau 11).

Les recommandations françaises sur la prise en charge des hépatites C de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) avec la Société française d'hépatologie et la Société de pathologie infectieuse de langue française, sont homogènes avec les éléments mentionnés ci-dessus (29). Par ailleurs, elles énoncent des préconisations supplémentaires liées à notre sujet dont les principales sont :

- la quantification de la charge virale du VHC est indispensable avant l'initiation d'un traitement ;
- la charge virale permet le choix du traitement (molécules et durée) ; à titre d'exemple : sofosbuvir + ledipasvir pendant huit semaines chez les patients avec une charge virale < 6 000 000 UI/ml pour les souches de génotype 1b ;
- après réponse virologique soutenue, le suivi de la charge virale VHC est recommandé au moins tous les ans chez les patients à risque de réinfection virale VHC.

Les recommandations européennes les plus récentes indiquent notamment (30) :

- après détection des Ac anti-VHC, la présence de l'ARN VHC devrait être recherchée par une méthode de biologie moléculaire sensible ;
- la présence de l'ARN VHC peut être recherchée en première ligne de façon concomitante avec les Ac anti-VHC chez les personnes immunodéprimées devant une suspicion d'hépatite aiguë ;
- le « point final » du traitement est défini par l'absence de l'ARN de VHC détectable 12 et/ou 24 semaines après la fin du traitement ;
- les techniques de biologie moléculaire utilisées pour la détection de l'ARN du VHC doivent garantir une limite de détection inférieure ou égale à 15 UI/mL ;
- le suivi de l'efficacité du traitement peut être simplifié à une recherche de l'ARN du VHC à l'initiation du traitement puis une mesure à 12 et/ou 24 semaines après la fin du traitement.

Il faut noter que les recommandations mentionnent la recherche des Ac anti-VHC dans le diagnostic ; acte maintenu dans la NABM.

### ► Sérotypage du VHC par méthode immunologique

Pour rappel, le demandeur propose de retirer cet acte de la NABM.

Cet acte n'apparaît dans aucune des trois recommandations sélectionnées (Tableau 11).

Par ailleurs, selon les données de BIOLAM<sup>4</sup>, il n'est par ailleurs plus utilisé en France (Tableau 1).

A noter que les trois recommandations préconisent le « typage » du VHC par biologie moléculaire (génotypage). Cet acte figure à la NABM actuelle (code 4125) et est lui utilisé (voir Tableau 1). Il ne fait pas l'objet d'une demande de modification.

Trois des huit recommandations de bonne pratique sélectionnées traitent de l'infection à VHC. Il ressort de l'analyse de ces recommandations que :

- la détection qualitative de l'ARN VHC n'est pas mentionnée ;
- la mesure de la charge virale du VHC trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement, le suivi post-traitement ;
- le sérotypage n'est pas mentionné et, d'après les bases de l'Assurance maladie, il n'est plus réalisé.

Tableau 11. Conclusions principales des recommandations sélectionnées traitant de l'hépatite C.

Indications des actes évalués et conclusions principales des auteurs	Niveau de gradation
<b>2016, <i>Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection</i>, de l'Organisation mondiale de la santé (37)</b>	
Il est proposé que la recherche de l'ARN du VHC soit réalisée directement après la découverte d'une sérologie positive pour le VHC pour confirmer le diagnostic. Il n'est pas précisé si cette recherche est faite sur un second prélèvement, elle se fait en plus de la charge virale initiale avant traitement antiviral.	Recommandation faible, niveau de preuve très faible.
Le suivi du traitement comporte classiquement une mesure de la charge virale au moment de l'initiation du traitement (point de comparaison) et 12 semaines après l'arrêt du traitement pour confirmer le succès du traitement. Il est précisé qu'un contrôle à 24 semaines après le traitement est réalisé lorsque le patient bénéficie d'une association antivirale d'action directe + ribavirine+ interféron pégylé.	Recommandation non gradée, avis d'experts.
<b>2016, <i>KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C</i>, de la Korean Association for the Study of the Liver (38)</b>	
La recherche de l'ARN du VHC est à réaliser chez tous les patients ayant une sérologie anti-VHC positive pour confirmer le diagnostic.	Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
Même devant une sérologie VHC négative, la recherche de l'ARN du VHC est à réaliser en cas d'hépatite C aiguë ou en présence d'une atteinte hépatique non expliquée chez des patients immunodéprimés.	Recommandation forte, niveau de preuve modéré.
La charge virale doit être réalisée avant la mise sous traitement antiviral.	Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
L'efficacité du traitement est classiquement mesurée par la charge virale 12 ou 24 semaines après l'arrêt du traitement antiviral.	Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
<b>2015, <i>Hepatitis C guidance: AASLD-IDSIA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus</i>, de l'American Association for the Study of Liver Diseases et de l'Infectious Diseases Society of America (36)</b>	
Toute personne, pour le diagnostic de l'hépatite C, doit bénéficier d'une sérologie anti-VHC et en cas de positivité, le diagnostic est confirmé par la recherche de l'ARN du VHC.	Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
La charge virale de l'ARN VHC fait partie des examens à réaliser avant l'initiation du traitement.	Recommandation forte, avis d'experts.
Le suivi du traitement comporte classiquement une mesure de la charge virale de l'ARN VHC quatre semaines après le début du traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement. Il est possible de contrôler la charge virale à la fin du traitement et 24 semaines après l'arrêt du traitement.	Recommandation forte, niveau de preuve faible.
Lors du contrôle de la charge virale quatre semaines après le début du traitement si l'ARN VHC est détectable, un nouveau contrôle est réalisé et si la charge virale a augmenté de plus d'1 log <sub>10</sub> , le traitement est arrêté.	Recommandation faible, avis d'experts.

<b>Indications des actes évalués et conclusions principales des auteurs</b>	<b>Niveau de gradation</b>
La recherche d'une réinfection par le VHC ou d'une récurrence chez les patients à risque ou présentant des complications hépatiques inexplicables, doit se faire par une recherche de la charge virale de l'ARN VHC directement.	Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
Dans le cas de l'hépatite aiguë, la mesure répétée de la charge virale permet de détecter la guérison spontanée.	Recommandation faible, niveau de preuve faible.

### 3.1.5 Contrôle sur un deuxième prélèvement après une sérologie positive pour l'infection au VHB ou au VHC

#### ► Éléments actuels

Actuellement, la NABM indique :

- **pour le VHB** « *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 et coté par le biologiste sur la référence 322* ». Il faut noter que la proposition d'acte intitulé « Sérologie Ag HBs + IgM anti-HBc sur 2<sup>ème</sup> prélèvement en cas Ag HBs positif sur le 1<sup>er</sup> prélèvement » existe déjà dans la NABM sous deux formes : le code 4710 ou bien le cumul des codes 0322 (Ag HBs) et 352 (IgM anti-HBc) ;
- **pour le VHC** « *Contrôle sérologique par une technique EIA ou non, utilisant un réactif différent de celui utilisé pour le dépistage. Ce contrôle s'impose au biologiste quand le test de dépistage est positif ou douteux. Il doit être réalisé sur un deuxième prélèvement, différent de celui qui a servi au test de dépistage* ».

Pour rappel, aucune des recommandations analysées ne mentionne un contrôle sur un deuxième prélèvement, aussi bien pour l'hépatite B (Tableau 9) que pour l'hépatite C (Tableau 11).

La proposition de la CNAMTS ne prévoit pas de modification de ces contrôles. Cependant, le maintien du contrôle avait néanmoins fait l'objet d'une discussion dans le groupe d'experts chargé de rédiger la demande de la CNAMTS.

#### ► Rapports et recommandations antérieurs

En 2011, la HAS a publié un rapport sur les stratégies de dépistage du VHB et VHC (1, 17). En ce qui concerne le recours à un contrôle, suite à une première sérologie positive :

- **pour le VHB**, ce rapport indique qu'aucune recommandation mentionnant le contrôle sur un deuxième prélèvement pour le VHB n'a été retrouvé (jusqu'en 2011). Il y est précisé que ce contrôle sur un deuxième prélèvement après découverte pour la première fois d'un Ag HBs positif sur un premier prélèvement est maintenu sur avis du groupe de travail réuni pour l'élaboration de ces recommandations, sans plus de précision sur les arguments ayant fondé la position du groupe ;
- **pour le VHC**, ce rapport indique que « *le dépistage se fait par la recherche des Ac anti-VHC [...]. En cas d'Ac anti-VHC positifs, la nécessité d'un test de contrôle n'est pas systématique dans les différentes recommandations* ». La HAS a conclu en 2011 en accord avec le groupe de travail réuni pour l'élaboration de ces recommandations qu'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 NABM (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, sans plus de précision sur les arguments ayant fondé la position du groupe dans lequel s'étaient exprimés des avis divergents.

Une recherche plus approfondie de l'origine de ce contrôle sur un deuxième prélèvement a permis de retrouver :

- des recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) de 2001 (41) qui indiquent « *une sérologie Ag HBs ou Ac anti-VHC découverte positive pour une première fois doit être systématiquement contrôlée sur un second prélèvement (accord professionnel)* » ;
- des recommandations de 1996 de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) (42) qui indiquent « *toute découverte d'un Ag HBs ou d'Ac anti-VHC doit*



*être contrôlée sur un autre prélèvement » sans plus de précision sur les arguments ayant fondé cette recommandation.*

Le rapport français de « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C » (14) indique, en se fondant seulement sur la NABM, que « *la présence simultanée de l'Ag HBs et d'IgM anti-HBc dans un contexte d'hépatite aiguë signe le diagnostic de l'hépatite aiguë* ». Ce rapport indique par ailleurs, toujours en se fondant seulement sur la NABM, que « *si la sérologie anti-VHC est positive, la NABM recommande que le résultat soit confirmé sur un second prélèvement en utilisant une technique différente. La recherche de l'ARN VHC doit être également réalisée sur le second prélèvement* ».

Le rapport français paru en 2016 intitulé « Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le VHC » (12) n'aborde pas explicitement le point du contrôle après une sérologie positive anti-VHC. Le contrôle passe par la recherche de la charge virale. Il indique « *En cas de sérologie du VHC positive (présence des anticorps anti-VHC), il reviendra au médecin généraliste de prescrire la recherche de l'ARN viral, si cela n'a pas été déjà fait* ».

Les recommandations européennes les plus récentes indiquent notamment (30) que la recherche des Ac anti-VHC est en première ligne seule pour le diagnostic du VHC. Puis, que devant une présence d'Ac anti-VHC, doit être recherchée la présence de l'ARN VHC. Elles précisent que la présence de l'ARN VHC peut être recherchée en première ligne de façon concomitante avec des Ac anti-VHC chez les personnes immunodéprimées devant une suspicion d'hépatite aiguë.

### ► Bases réglementaires

Une recherche de bases réglementaires mentionnant l'obligation de réitération des tests sur deuxième prélèvement a été réalisée notamment dans le Code de la santé publique. Elle n'a permis d'identifier aucun document. L'absence d'existence de fondement réglementaire a été confirmée par la Direction générale de la santé du Ministère de la santé.

Il faut noter que pour le VIH un contrôle après 1<sup>er</sup> examen positif est à réaliser dans les conditions décrites par l'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 (43). Cet article indique « *en cas de résultat positif [après le premier test], une analyse de confirmation par western blot ou immunoblot est réalisée à l'initiative du biologiste médical sur le même échantillon sanguin [...]* ».

Il ressort de l'analyse que le contrôle sur un 2<sup>ème</sup> prélèvement de la sérologie Ag HBs ou Ac anti-VHC lorsqu'elle est positive sur un premier prélèvement ne figure dans aucune des recommandations - récentes - sélectionnées. La présence de ce contrôle dans les recommandations françaises semble avoir été reconduite sur avis d'experts dans les recommandations successives depuis plus de 15 ans. Il n'est pas fondé sur des bases réglementaires.

## 3.2 Synthèse des réponses des parties prenantes

Quatre des cinq parties prenantes sollicitées ont répondu : le Conseil national professionnel d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie, le Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie, la Société française de biologie clinique, le Centre national de référence des hépatites B, C et D. Le Collège français de médecine d'urgence n'a pas répondu.

### 3.2.1 Commentaires sur les différents actes analysés dans ce rapport

Deux organismes professionnels n'ont pas fait de commentaire sur les conclusions de l'analyse de la littérature.

La SFBC rappelle que la recherche des IgM anti-VHD apparaît dans l'argumentaire de certaines des recommandations analysées bien que ne figurant pas dans leurs préconisations.

Le CNR apporte lui les précisions suivantes :

- il préconise le maintien des IgM anti-VHD pour le suivi des patients car il considère que les IgM anti-VHD « *même s'ils sont imparfaits (sensibilité des trousses, absents chez certains patients Africains), sont utiles quand ils sont présents car ils sont un marqueur de réplication chronique du VHD* ». Il précise que « *même avec un ARN indétectable, ils sont prédictifs de rechute si on arrête le traitement* ». Le CNR conclut que « *les IgM anti-VHD doivent être recherchés avec les autres marqueurs VHD chez les sujets Ag HBs positifs. Ils doivent également être testés au cours du suivi thérapeutique s'ils sont positifs au départ et auront toute leur valeur pronostique négative si la recherche d'ARN du VHD est négative au cours du traitement* » ;
- le CNR confirme que la recherche de l'Ag VHD n'a pas d'utilité et peut être supprimée de la NABM ;
- le CNR confirme que, dans un contexte d'hépatite aiguë, la recherche d'IgM anti-HBc doit être réalisée en première intention en même temps que la recherche Ag HBs. La recherche d'IgM anti-HBc n'a pas d'utilité dans un contexte d'hépatite chronique ;
- le CNR considère qu'une des dénominations retrouvées dans la littérature pour l'indication du contrôle de l'immunité après vaccination (« partenaires sexuels d'une personne infectée par le VHB ») est imprécise car il rappelle que les individus ne sont pas toujours au courant du statut VHB de leur partenaire ;
- il considère également le terme « charge virale » imprécis et suggère le terme de « détection-quantification ».

### 3.2.2 Commentaires sur le contrôle sur un deuxième prélèvement après une sérologie positive sur un premier prélèvement pour le diagnostic de l'infection par le VHB ou le VHC

#### ► Pour le VHB

Les arguments cités en faveur d'un contrôle par une même technique sur un second prélèvement en cas de résultat positif de la recherche de l'Ag HBs sur le premier prélèvement ne relèvent pas de l'utilité clinique. Il est ainsi mentionné que ce contrôle permettrait de s'assurer de l'identité du patient et palier une « erreur de tube ». Il n'est pas mentionné de particularité technique induisant la nécessité de ce contrôle. Le CNR insiste sur l'intérêt de s'assurer du résultat avant l'annonce du diagnostic au patient.

Concernant les autres examens à réaliser sur le second prélèvement, l'ensemble des parties prenantes citent la recherche des IgM anti-HBc et la mesure de la charge virale VHB (dans le cas d'un diagnostic initial sur un premier prélèvement s'appuyant sur la recherche des trois marqueurs : Ag HBs, Ac anti-HBc et Ac anti-HBs). Plus précisément, le CNR propose une séquence de recherches à réaliser sur le second prélèvement et distingue les situations d'hépatite aiguë et chronique :

- hépatite aiguë : recherche des IgM anti-HBc (en même temps que la recherche de l'Ag HBs) ;
- hépatite chronique : détection-quantification de l'ADN du VHB, recherche couplée Ag HBe et Ac anti-HBe, et recherche des Ac anti-VHD ; suivie de la détection-quantification de l'ARN du VHD en cas de présence des Ac anti-VHD.

#### ► Pour le VHC

Aucune des parties prenantes n'indique une utilité clinique au contrôle par la même technique sur un second prélèvement en cas de résultat positif des Ac anti-VHC sur le premier prélèvement. Est seulement évoqué que le contrôle permettrait de s'assurer de l'identité du patient et palier une « erreur de tube ». Il n'est pas mentionné de particularité technique induisant la nécessité d'un contrôle. Le CNR précise qu'il n'y a pas de raison « scientifique » et insiste sur l'intérêt de s'assurer du résultat avant l'annonce du diagnostic au patient.

L'examen à réaliser sur le second prélèvement selon l'ensemble des parties prenantes est la mesure de la charge virale VHC. Le CNR rappelle également la réalisation du génotypage si une indication thérapeutique est envisagée.

Il ressort de la consultation des parties prenantes qu'elles sont très majoritairement en accord avec l'analyse de la littérature synthétique réalisée dans le chapitre 3.1 ce rapport.

Elles confirment les examens à réaliser sur le second prélèvement (en cas de résultat positif sur un premier prélèvement), notamment :

- pour le VHB, recherche des IgM anti-HBc et détection-quantification de l'ADN du VHB ;
- pour le VHC, détection-quantification de l'ARN du VHC puis génotypage.

L'une d'entre elles précise que, dans un contexte d'hépatite aiguë, la recherche d'IgM anti-HBc doit être réalisée en première intention en même temps que la recherche Ag HBs.

Pour une des parties prenantes, la recherche IgM anti-VHD trouve sa place dans le diagnostic et le suivi des patients infectés par ce virus et elle n'est donc pas favorable à la suppression de la NABM de cette recherche.

Aucune des parties prenantes n'apporte d'arguments d'utilité clinique en faveur du contrôle par une même technique sur un second prélèvement en cas de résultat positif sur le premier prélèvement de l'Ag HBs et des Ac anti-VHC.

### 3.3 Commentaires de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM a également été interrogée sur « la pertinence de la recherche de l'Ag HBs et des Ac anti-VHC par un contrôle sur un deuxième prélèvement après un résultat positif sur un premier prélèvement en utilisant la même technique ».

La réponse de l'ANSM *in extenso* figure en Annexe 6, avec la lettre de demande de la HAS.

L'ANSM indique, qu'à sa connaissance, les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) utilisés actuellement pour rechercher l'Ag HBs ou les Ac anti-VHC ne présentent pas de particularités techniques notables qui nécessiteraient qu'un contrôle du résultat positif obtenu sur le prélèvement initial soit réalisé sur un deuxième prélèvement. L'ANSM précise que réglementairement ces dispositifs bénéficient d'un marquage CE avant leur mise sur le marché et doivent montrer une

spécificité d'au moins 99,5 %. Le respect des exigences réglementaires de ces DMDIV est vérifié par un organisme notifié avant marquage CE.

L'ANSM indique également qu'elle n'a pas, entre 2010 et 2016, relevé d'informations concernant des résultats faussement positifs de ces DMDIV, permettant de conclure à un niveau de signalement suffisamment élevé pour justifier de tester à nouveau les patients sur un deuxième prélèvement. Elle indique par ailleurs que l'opération de contrôle national de qualité réalisée en 2015 auprès des laboratoires sur des échantillons d'Ag HBs et Ac anti-VHC n'ont pas montré de problème particulier.

Pour l'ANSM, les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés pour rechercher l'Ag HBs ou les Ac anti-VHC ne présentent pas de particularités techniques justifiant un contrôle du résultat sur un deuxième prélèvement.

De plus, l'ANSM n'a pas relevé, sur la période 2010-2016, un niveau de signalement suffisamment élevé pour justifier de tester à nouveau les patients sur un deuxième prélèvement.

Enfin, l'opération de contrôle national de qualité réalisée en 2015 auprès des laboratoires sur des échantillons d'Ag HBs et Ac anti-VHC n'a pas révélé de problème particulier avec ces DMDIV.

## Conclusion

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a sollicité, en septembre 2015, l'avis de la HAS sur la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) concernant les actes relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites virales B, C et D.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence de ces propositions et de recenser les indications des actes pour lesquels sont proposés des modifications.

Au total, en se fondant sur l'analyse critique de la littérature synthétique sélectionnée sur des critères de qualité méthodologique, et sur la position argumentée des organismes professionnels sollicités, ainsi que du CNR des hépatites B, C et D, les conclusions de la HAS sont les suivantes :

### En ce qui concerne le VHB :

- le dépistage passe par la recherche concomitante des trois marqueurs Ag HBs, Ac anti-HBc et Ac anti-HBs ;
- la réitération de la recherche de l'Ag HBs sur le deuxième prélèvement, après un résultat positif de cette recherche sur un premier prélèvement, réalisée dans le cadre d'un dépistage fondé sur la recherche des trois marqueurs n'a ni base réglementaire, ni fondement technique, ni utilité clinique ;
- la recherche des IgM anti-HBc trouve sa place dans la confirmation du diagnostic d'une infection récente, notamment avec la recherche de l'ADN du VHB, sur un deuxième prélèvement après un résultat positif de l'Ag HBs sur un premier prélèvement dans le cadre d'un dépistage fondé sur la recherche des trois marqueurs ;
- la recherche concomitante de l'Ag HBe et des Ac anti-HBe trouve sa place dans la prise en charge de l'hépatite B chronique ; la recherche isolée de ces marqueurs n'a pas d'indication ;
- la détection-quantification de l'ADN du VHB trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement, le suivi post-traitement et le suivi des patients non traités ;
- la recherche concomitante des IgM anti-HBc et de l'Ag HBs est indiquée dans le diagnostic d'une hépatite aiguë ;
- le contrôle de l'immunité avant vaccination trouve sa place chez les personnes susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, directement ou indirectement ; ce contrôle étant composé de la recherche des Ac anti-HBs et Ac anti-HBc, il peut être réalisé avec l'acte utilisé pour le dépistage qui contient ces deux recherches ;
- le contrôle de l'immunité après vaccination est indiqué dans les situations suivantes :
  - personnes, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques,
  - personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...),
  - personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules,
  - partenaires sexuels d'une personne à risque d'être infectée par le virus de l'hépatite B,
  - personnes immunodéprimées.

**En ce qui concerne le VHD :**

- la recherche des Ac anti-VHD trouve sa place dans le dépistage de ce virus chez les patients porteurs de l'Ag HBs ;
- la détection-quantification de l'ARN du VHD trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie VHD), le suivi du traitement et le suivi post-traitement ;
- la recherche des IgM anti-VHD trouve sa place dans le diagnostic et le suivi des patients infectés par ce virus ;
- la recherche de l'Ag VHD et la recherche qualitative de l'ARN du VHD n'ont pas d'indication.

**En ce qui concerne le VHC :**

- la recherche des Ac anti-VHC trouve sa place dans le dépistage de ce virus ;
- la répétition de la recherche des Ac anti-VHC sur le deuxième prélèvement après un résultat positif de cette recherche sur un premier prélèvement, n'a ni base réglementaire, ni fondement technique, ni utilité clinique ;
- la détection-quantification de l'ARN du VHC trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie : recherche des Ac anti-VHC), le choix de prise en charge, le suivi du traitement et le suivi post-traitement des patients ;
- le sérotypage du VHC et la recherche qualitative de l'ARN du VHC n'ont pas d'indication.

## Annexe 1. Recherche documentaire

### Stratégie de recherche dans la base de données bibliographiques *Medline*

Type d'étude / Sujet Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références trouvées
<b>VHC - Recommandations, Conférences de consensus</b>		01/2010 - 05/2016	153
Etape 1	(hepatitis C OR HCV)/ti,ab OR (Hepatitis C OR Hepacivirus OR Hepatitis C Antibodies OR Hepatitis C Antigens)/de		
AND			
Etape 2	guideline*/ti OR guideline/type OR health planning guidelines/de OR practice guideline/type OR Consensus Development Conference, NIH/type OR Consensus Development Conference/type OR (consensus OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti		
<b>VHB et VHD - Recommandations, Conférences de consensus</b>		01/2010 - 05/2016	131
Etape 1	(hepatitis B OR HBV)/ti,ab OR (Hepatitis B OR Hepatitis B virus OR Hepatitis B Antibodies OR Hepatitis B Antigens)/de OR (hepatitis D OR hepatitis delta OR HDV)/ti,ab OR (Hepatitis D OR Hepatitis Delta Virus OR Hepatitis delta Antigens)/de		
AND			
Etape 2	guideline*/ti OR guideline/type OR health planning guidelines/de OR practice guideline/type OR Consensus Development Conference, NIH/type OR Consensus Development Conference/type OR (consensus OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti		

### Liste des sites internet consultés

- Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux (ANAP)
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Association nationale pour la formation permanente du personnel hospitalier (ANFH)
- Centre national de l'expertise hospitalière (CNEH)
- Collège national de biochimie des hôpitaux (CNBH)
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT)
- Haute Autorité de santé (HAS)
- Institut national de la santé et de la recherche médicale. Expertise collective (INSERM)
- Office fédéral de la santé publique
- Société de pathologie exotique (SPE)
- Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)
- Société française de biologie clinique (SFBC)
- Société française de médecine générale (SFMG)
- Société française d'hépatologie
- Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE)
- Société scientifique de médecine générale (SSMG)
- Vidal recos
- *Adelaide Health Technology Assessment*
- Agence santé publique Canada

- *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Sanitarias de Andalucía*
- *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya*
- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*
- *Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali*
- *American Association for Clinical Chemistry (AACC)*
- *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*
- *American Board of Clinical Chemistry (ABCC)*
- *American College of Gastroenterology*
- *American Gastroenterological Association (AGA)*
- *American Liver Foundation (ALF)*
- *American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)*
- *Asian and Pacific Federation of Clinical Biochemistry (APFCB)*
- *Asian Pacific Association for the Study of Liver (APASL)*
- *Asia-Pacific Society of Clinical Microbiology and Infection (APSCMI)*
- *Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine (ACB)*
- *Association of Medical Microbiology and Infectious Disease (AMMI)*
- *Australasian Association of Clinical Biochemists (AACB)*
- *Australasian College of Tropical Medicine (ACTM)*
- *Australasian Hepatology Association (AHA)*
- *Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM)*
- *Australian and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)*
- *Australian Council on Healthcare Standards*
- *Australian Primary Health Care Research Institute*
- *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (ASERNIP)*
- *Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia*
- *BMJ Clinical Evidence*
- *British Association for Sexual Health & HIV (BASHH)*
- *British Association for the Study of the Liver (BASL)*
- *British Infection Association (BIA)*
- *British Liver Trust*
- *British Society of Gastroenterology (BSG)*
- *Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)*
- *California Technology Assessment Forum (CTAF)*
- *Canadian Academy of Clinical Biochemistry (CSCC)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (CACMID)*
- *Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)*
- *Canadian Association of Gastroenterology (CAG)*
- *Canadian Foundation for Infectious Diseases (CFID)*
- *Canadian Liver Foundation (CLF)*
- *Canadian Society for Medical Laboratory Science (CSMLS)*
- *Canadian Society for Molecular Biosciences (CSMB)*
- *Canadian Society of Clinical Chemists (CSCC)*
- *Canadian Society of Microbiologists (CSM)*
- *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*
- *Centers for Medicare & Medicaid Services*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)*
- *Centre for Clinical Effectiveness*
- *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*
- *Clinical Laboratory Management Association (CLMA)*
- *Cochrane Library*
- *College of American Pathologists (CAP)*



- *College of Physicians and Surgeons of Alberta*
- *College voor Zorgverzekeringen*
- *Danish Health Authority*
- *Department of Health (DoH)*
- *European Association for the study of the Liver (EASL)*
- *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*
- *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFCC)*
- *European Observatory on Health Systems and Policies*
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*
- *Finnish Office for Health Technology Assessment (FinOHTA)*
- *Gastroenterological Society of Australia (GSA)*
- *German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information*
- *Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN)*
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia*
- *Health and Safety Executive Horizon Scanning*
- *Health Evidence Network*
- *Health Information and Quality Authority*
- *Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT)*
- *Health Protection Agency*
- *Health Services Assessment Collaboration*
- *Health Services Technology Assessment Text*
- *Hepatitis C trust*
- *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)*
- *Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)*
- *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)*
- *Instituto de Salud Carlos III Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*
- *International Federation for Tropical Medicine (IFTM)*
- *International Society for Infectious Diseases (ISID)*
- *Joint Research Centre*
- *Laboratoire de santé publique du Québec*
- *Ludwig Boltzmann Institut*
- *Medical Services Advisory Committee (MSAC)*
- *Michigan Quality Improvement Consortium*
- *Ministero della salute*
- *Ministry of Health Malaysia, Health Technology Assessment Section*
- *National Academy of Clinical Biochemistry (NACB)*
- *National Audit Office*
- *National Electronic Library on Infection (NELI)*
- *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*
- *National Health Services (NHS)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *National Institute for Health Research (NIHR)*
- *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)*
- *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)*
- *National Institutes of Health (NIH)*
- *New Zealand Guidelines group*
- *New Zealand Health technology Assessment*
- *NCBI Bookshelf*
- *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*
- *Organisation mondiale de la santé (OMS)*

- *Osservatorio Buone Pratiche*
- *Portail Canadien des pratiques exemplaires*
- *Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)*
- *Royal College of General Practitioners (RCGP)*
- *Royal College of Physicians (RCP)*
- *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (RSTMH)*
- *Santé Canada*
- *ScienceDirect*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*
- *Servicio Vasco de Salud Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Sistema Nazionale Linee Guida*
- *Société québécoise de biologie clinique (SQBC)*
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*
- *Swiss Medical Board*
- *The Health Council of the Netherlands*
- *The Netherlands Organisation for Health Research and Development*
- *Toward Optimized Practice Alberta Doctors Alberta Medical Association*
- *University of Michigan Health System*
- *US Department of Veterans Affairs*
- *World Gastroenterology Organisation (WGO)*

## Annexe 2. Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Liste des actes mentionnés dans la demande avec leurs indications actuelles (pour les actes déjà inscrits), le détail de la demande pour chacun des actes, et le volume de réalisation en France en 2015.....	8
Tableau 2. Présentation clinique et profil évolutif des infections par les virus des hépatites B, C et D.....	16
Tableau 3. Interprétation des marqueurs sérologiques de l'infection par le VHB, d'après le Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, 2016 et la Société française de microbiologie, 2015 (4, 15). ....	18
Tableau 4. Éléments du diagnostic de l'infection par le VHB, d'après le Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, 2016 et la Société française de microbiologie, 2015 (4, 15) <sup>12</sup> .....	18
Tableau 5. Éléments du diagnostic de l'infection par le VHC, d'après le Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, 2016 et la Société française de microbiologie, 2015 (4, 15). ....	19
Tableau 6. Médicaments indiqués dans le traitement de l'hépatite B chronique. ....	21
Tableau 7. Médicaments indiqués dans le traitement de l'hépatite chronique C. ....	23
Tableau 8. Stratégie de recherche bibliographique.....	25
Tableau 9 Conclusions principales des recommandations sélectionnées traitant de l'hépatite B. ....	32
Tableau 10. Conclusions principales des recommandations sélectionnées traitant de l'hépatite D. ....	35
Tableau 11. Conclusions principales des recommandations sélectionnées traitant de l'hépatite C. ....	38
Tableau 12. Présentation et analyse méthodologique des recommandations retenues. ....	52
Figure 1. Cinétique des marqueurs biologiques de l'infection par le VHB au cours de l'hépatite aiguë « spontanément résolutive », d'après le Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, 2016 et la Haute Autorité de santé, 2011 (1, 4). ....	17
Figure 2. Cinétique des marqueurs biologiques de l'infection par le VHB au cours de l'hépatite chronique, d'après le Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, 2016 et la Haute Autorité de santé, 2011 (1, 4). ....	17
Figure 3. Diagramme de sélection des références bibliographiques analysées. ....	27

### Annexe 3. Présentation et analyse méthodologique des recommandations retenues

Tableau 12. Présentation et analyse méthodologique des recommandations retenues.

Champ	Méthode d'élaboration	Clarté de présentation	Qualité du rapport scientifique	Remarques
<b>2015, <i>Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection</i>, de l'Organisation mondiale de la santé (31)</b>				
Émises par l'Organisation mondiale de la santé, traitent de la prise en charge et du suivi des hépatites B chroniques.	Revue systématique de la littérature, jusqu'en novembre 2014, suivi de la méthode GRADE, formation des questions cliniques <i>via</i> des diagrammes PICO, précisions des liens d'intérêts.	Bonne et gradées.	Bonne qualité méthodologique.	Elles sont axées sur le suivi plus que sur le diagnostic. Résume l'ensemble des recommandations.
<b>2013, <i>Hepatitis B (chronic). Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults</i>, du <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (32)</b>				
Émises par le <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> , traitent du diagnostic et de la prise en charge des hépatites B chroniques.	Revue systématique de la littérature, jusqu'en octobre 2012, suivi de la méthode GRADE, précisions des liens d'intérêts.	Bonne et gradées.	Bonne qualité méthodologique.	Le diagnostic est peu développé, les algorithmes de prise en charge sont très complets.
<b>2016, <i>KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B</i>, de la <i>Korean Association for the Study of the Liver</i> (33)</b>				
Émises par <i>The Korean Association for the Study of the Liver</i> , traitent du diagnostic et de la prise en charge des hépatites B chroniques.	Revue systématique de la littérature, jusqu'en novembre 2015, suivi de la méthode GRADE, précisions des liens d'intérêts.	Bonne et gradées.	Bonne qualité méthodologique.	Peu détaillées pour le diagnostic.
<b>2012, <i>EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection</i>, de l'<i>European Association for the Study of the Liver</i> (34)</b>				
Émises par l' <i>European Association for the Study of the Liver</i> , traitent du diagnostic et de la prise en charge des hépatites B chroniques.	Revue systématique de la littérature, jusqu'en septembre 2011, suivi de la méthode GRADE, précisions des liens d'intérêts.	Bonne et gradées.	Bonne qualité méthodologique.	N'aborde pas le diagnostic, aborde succinctement l'hépatite D.

Champ	Méthode d'élaboration	Clarté de présentation	Qualité du rapport scientifique	Remarques
<b>2013, Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines, de l'European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (35)</b>				
Émises par l'European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, traitent de la prise en charge des hépatites B chroniques chez les enfants.	Revue systématique de la littérature, jusqu'en juin 2012, suivi de la méthode GRADE, précisions des liens d'intérêts.	Bonne et gradées.	Bonne qualité méthodologique.	Elles sont axées sur le suivi plus que sur le diagnostic, algorithme de prise en charge détaillé.
<b>2016, Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, de l'Organisation mondiale de la santé (37)</b>				
Émises par l'Organisation mondiale de la santé, traitent de la prise en charge des hépatites C chroniques.	Revue systématique de la littérature, jusqu'en mars 2015, précisions des liens d'intérêts, suivi de la méthode GRADE, formulation des questions cliniques <i>via</i> des diagrammes PICO.	Bonne et gradées.	Bonne qualité méthodologique.	na.
<b>2016, KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C, de la Korean Association for the Study of the Liver (38)</b>				
Émises par The Korean Association for the Study of the Liver, traitent du diagnostic et de la prise en charge des hépatites C.	Revue systématique de la littérature, jusqu'en novembre 2015, précisions des liens d'intérêts, suivi de la méthode GRADE, mention de liens d'intérêts.	Bonne et gradées.	Bonne qualité méthodologique.	na.
<b>2015, Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus, de l'American Association for the Study of Liver Diseases et de l'Infectious Diseases Society of America (36)</b>				
Émises par l'American Association for the Study of Liver Diseases / Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA), traitent du diagnostic et de la prise en charge des hépatites C.	Revue systématique de la littérature, jusqu'en décembre 2014, précisions des liens d'intérêts, gradation des recommandations.	Bonne et gradées.	Bonne qualité méthodologique.	na.

## Annexe 4. Références exclues de l'analyse de la littérature ne répondant pas aux critères de sélections

### Hépatites B et D

- *Canadian Association for the Study of the Liver, Coffin CS, Fung SK, Ma MM. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines.* Can J Gastroenterol 2012;26(12):917-38.
- *Danish Society of Infectious Diseases, Danish Society of Gastroenterology and Hepatology, Christensen PB, Clausen MR, Krarup H, Laursen AL, et al. Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection. Danish national guidelines 2011.* Dan Med J 2012;59(6):C4465.
- *Italian Association for the Study of the Liver, Italian Society for the Study of Sexually Transmitted Diseases, Italian Society of Infectious and Tropical Diseases, Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, et al. Treatment of chronic hepatitis B: update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop.* Dig Liver Dis 2011;43(4):259-65.
- *Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update.* Hepatol Int 2016;10(1):1-98.
- *American Association for the Study of Liver Diseases, Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B.* Hepatology 2016;63(1):261-83.
- *Han SH, Tran TT. Management of chronic hepatitis B: an overview of practice guidelines for primary care providers.* J Am Board Fam Med 2015;28(6):822-37.
- *Yuen MF, Ahn SH, Chen DS, Chen PJ, Dusheiko GM, Hou JL, et al. Chronic hepatitis B virus infection: disease revisit and management recommendations.* J Clin Gastroenterol 2016;50(4):286-94.
- *Japan Society of Hepatology. JSH guidelines for the management of hepatitis B virus infection.* Hepatol Res 2014;44(Suppl 1):1-58.
- *Dunkelberg JC, Berkley EM, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care.* J Perinatol 2014;34(12):882-91.
- *Ministry of Health, Chow WC, Chong R, Guan R, Ho KYL, Leo YS, et al. Ministry of Health clinical practice guidelines: chronic hepatitis B infection.* Singapore Med J 2011;52(4):307-11.
- *Saudi Association for the Study of Liver diseases and Transplantation, Abaalkhail F, Elsiey H, AlOmair A, Alghamdi MY, Alalwan A, et al. SASLT practice guidelines for the management of hepatitis B virus.* Saudi J Gastroenterol 2014;20(1):5-25.

### Hépatite C

- *British Viral Hepatitis group, British Society of Gastroenterology Liver Committee, British Association for the Study of Liver, Scottish Society of Gastroenterology, Scottish Viral Hepatitis group, Scottish Viral Hepatitis Nurses group, et al. Review article: 2014 UK consensus guidelines: hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy.* Aliment Pharmacol Ther 2014;39(12):1363-75.
- *Latin American Association for the Study of the Liver, Chavez-Tapia NC, Ridruejo E, Alves de Mattos A, Bessone F, Daruich J, et al. An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver.* Ann Hepatol 2013;12(Suppl 2):s3-35.
- *Latin American Association for the Study of the Liver, Mendez-Sanchez N, Parana R, Cheinquer H, Alves de Mattos A, Gadano A, et al. Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C.* Ann Hepatol 2014;13(Suppl 2):s4-66.
- *Mexican Association of Hepatology, Mexican Association of Gastroenterology, Mexican Hepatitis C Consensus Group, Sanchez-Avila JF, Dehesa-Violante M, Mendez-Sanchez N, et al. Mex-*

*ican consensus on the diagnosis and management of hepatitis C infection. Ann Hepatol* 2015;14(Suppl 1):5-48.

- *Canadian Association for the Study of the Liver, Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(1):19-34.
- *Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. Hepatol Int* 2016.
- *Japan Society of Hepatology, Asahina Y, Izumi N, Hiromitsu K, Kurosaki M, Koike K, et al. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: a 2016 update for genotype 1 and 2. Hepatol Res* 2016;46(2):129-65.
- *World Gastroenterology Organisation, Umar M, Khan AG, Abbas Z, Arora S, Asifabbas N, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines. Diagnosis, management and prevention of hepatitis C april 2013. J Clin Gastroenterol* 2014;48(3):204-17.
- *European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. J Hepatol* 2015;63(1):199-236.
- *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol* 2014;60(2):392-420.
- *Reau N, Fried MW, Nelson DR, Brown RS, Everson GT, Gordon SC, et al. HCV Council: critical appraisal of data: recommendations for clinical practice in a rapidly evolving therapeutic landscape. Liver Int* 2016;36(4):488-502.
- *Gastroenterological Society of Australia, Australasian Society for Infectious Diseases, Australasian Society for HIV Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine, Australasian Hepatology Association, Hepatitis Australia, Royal Australian College of General Practitioners, et al. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement. Med J Aust* 2016;204(7):268-72.
- *Netherlands Association of Hepato-gastroenterologists, Netherlands Association of Internal Medicine, Dutch Association for the Study of Liver Disease, Lamers MH, Broekman MM, Boucher CA, et al. Treatment of hepatitis C mono-infection in adults: Dutch national guidelines. Neth J Med* 2013;71(7):377-85.
- *Halota W, Flisiak R, Boron-Kaczmarek A, Juszczak J, Pawlowska M, Simon K, et al. Recommendations for the treatment of hepatitis C Polish group of HCV Experts, 2015. Przegl Epidemiol* 2015;69(3):515-21.
- *Saudi Association for the Study of Liver diseases and Transplantation, Alghamdi AS, Sanai FM, Ismail M, Alghamdi H, Alswat K, et al. SASLT practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. Saudi J Gastroenterol* 2012;18(Suppl 1):S1-32.
- *Lagging M, Wejstål R, Norkrans G, Karlström O, Aleman S, Weiland O, et al. Treatment of hepatitis C virus infection for adults and children: updated Swedish consensus recommendations. Infect Dis* 2016;48(4):251-61.
- *Association française pour l'étude du foie, Société de pathologie infectieuse de langue française. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. Paris: AFEF; 2016.*

## Annexe 5. Réponses *in extenso* des parties prenantes

### Réponses de la Société française de biologie clinique



## QUESTIONNAIRE ET RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL

ACTUALISATION DES ACTES DE BIOLOGIE MÉDICALE RELATIFS AU DIAGNOSTIC ET À LA PRISE EN CHARGE DES HÉPATITES B, C ET D.

Septembre 2016

L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position de votre organisme professionnelle ou de votre CNR quant à l'utilité, les indications et les conditions de réalisation des actes de biologie médicale permettant le diagnostic et le suivi des hépatites virales B, C et D, en vue de modifier la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Il n'a pas pour but d'évaluer le traitement ou la prise en charge globale de ces hépatites.

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents sources qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire (partie 2.2.2) et de les joindre aux réponses du questionnaire.

Le sujet sur lequel la HAS vous interroge est l'évolution des actes de la NABM concernant le diagnostic et le suivi des hépatites virales, B, C et D. A noter que :

1) Suite à ses recommandations de 2011, la HAS a émis un avis favorable à l'inscription sur la NABM d'un acte regroupant trois marqueurs l'antigène HBs, l'anticorps anti-HBc, l'anticorps anti-HBs pour dépister une infection par le VHB<sup>1</sup> ; ce point ne fait donc pas partie du champ du travail en cours, il est considéré comme acté par la HAS (à signaler cependant que la NABM n'a pas été encore modifiée sur ce point) ;

2) Le dépistage par test rapide d'orientation diagnostique (TROD) pour le VHB et le VHC a été traité par la HAS dans des travaux précédents<sup>2</sup>. Les TROD ne font donc pas partie du champ du travail en cours.

Veuillez noter que l'ensemble des parties prenantes a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre. La liste des organismes consultés se trouve page 24 du rapport.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le jeudi **06/10/2016** ([has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.

<sup>1</sup> Avis n°2016.0005/AC/SEAP du 13 janvier 2016 : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2688228/fr/avis-n2016-0005/ac/seap-du-13-janvier-2016-du-college-de-la-has-relatif-a-la-modification-de-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-proposee-par-la-cnamts-le-14-septembre-2015-et-portant-sur-l-examen-diagnostique-de-biologie-medicale-a-realiser-dans-le-cadre-du-depistage-de-l-hepatite-virale-b](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2688228/fr/avis-n2016-0005/ac/seap-du-13-janvier-2016-du-college-de-la-has-relatif-a-la-modification-de-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-proposee-par-la-cnamts-le-14-septembre-2015-et-portant-sur-l-examen-diagnostique-de-biologie-medicale-a-realiser-dans-le-cadre-du-depistage-de-l-hepatite-virale-b)  
<sup>2</sup> VHB : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2083232/fr/place-des-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod-dans-la-strategie-de-depistage-de-l-hepatite-b](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2083232/fr/place-des-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod-dans-la-strategie-de-depistage-de-l-hepatite-b)  
VHC : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1615995/fr/place-des-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod-dans-la-strategie-de-depistage-de-l-hepatite-c](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1615995/fr/place-des-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod-dans-la-strategie-de-depistage-de-l-hepatite-c)





## A – Actes de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi des hépatites B, C et D

Pour rappel, pour le VHB, la HAS a émis un avis favorable à l'inscription de la recherche simultanée des trois marqueurs : AgHBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs pour dépister une infection par le VHB.

De l'argumentaire ci-joint, il ressort les éléments suivants qui sont résumés ci-après dans le tableau :

Actes	Demande	Synthèse de l'analyse de la littérature
<b>VHB</b> <i>(la sérologie de « suivi hépatite chronique - AgHBs, AgHBe, Ac anti-HBe » et de « suivi hépatite chronique - AgHBs, Ac anti-HBs » ne font pas l'objet de modification)</i>		
Mesure de la charge virale du VHB	Modification : passage de la détection du génome virale (qualitative ou semi-quantitative) à mesure de la charge virale	La mesure de la charge virale du VHB trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement, le suivi post-traitement et le suivi des patients non traités.
Contrôle de l'immunité après vaccination, dosage des Ac anti-HBs (IgG ou Ig totales)	Limiter ce contrôle à une population à risque (décrite page 26 du rapport)	Acte évoqué avec la liste des populations à risque cités dans le rapport du HCSP de 2014.
Réalisation isolée de la recherche de l'AgHBe ou de l'Ac anti-HBe	Suppression	Ne sont pas mentionnés dans la littérature et sont inclus dans un autre acte pour le suivi de l'hépatite chronique (AgHBs, AgHBe, Ac anti-HBe).
<b>VHD</b> <i>(la sérologie IgG ou Ac totaux anti-HD ne font pas l'objet de modification)</i>		
Mesure de la charge virale du VHD	Modification : passage de la détection quantitative de l'ARN viral à la mesure de la charge virale, suppression de la détection qualitative	La mesure de la charge virale du VHD trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le suivi du traitement et le suivi post-traitement. La détection qualitative n'apparaît pas dans les recommandations analysées.
IgM anti-HD (Ac delta IgM)	Suppression	La recherche Ac anti-HD IgM n'apparaît pas dans les recommandations analysées.
AgHD (Ag delta )	Suppression	La recherche AgHD n'apparaît pas dans les recommandations analysées.
<b>VHC</b> <i>(la sérologie de dépistage Ac anti-VHC et le génotypage ne font pas l'objet de modification)</i>		
Détection qualitative ou quantitative de l'ARN du VHC	Modification : suppression de la détection qualitative ; maintien de la mesure de la charge virale	La mesure de la charge virale du VHC trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement, le suivi post-traitement et le suivi des patients à risque. La détection qualitative ARN VHC n'est pas mentionnée par les recommandations.
Sérotypage par méthode immunologique	Suppression	La sérotypage n'apparaît pas dans les recommandations analysées. N'est plus utilisé.



**Avez-vous des commentaires, des éléments supplémentaires à l'analyse de la littérature à mentionner pour chacun des actes énoncés dans le tableau ci-dessus ? (Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées)**

Réponse :

Nous n'avons pas de commentaires ou éléments supplémentaires à mentionner pour les actes énoncés dans le tableau, hormis concernant le marqueur « IgM anti-HD » (Ac delta IgM).

Dans le tableau ci-dessus, dans la colonne synthèse, il est écrit « la recherche Ac anti-HD IgM n'apparaît pas dans les recommandations analysées ». Or nous avons retrouvé mention du marqueur IgM delta pour le diagnostic de l'infection VHD dans 2 des documents de recommandations analysées que nous avons pu consulter en libre accès :

- World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO; 2015.

**A1** page 102 : "Active coinfection or chronic infection with HDV is diagnosed by high titres of IgG and IgM anti-HDV",

- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57(1):167-85.

page 177 : "Active co-infection with HDV is confirmed by detectable HDV RNA, immuno-histochemical staining for HDV antigen, or IgM anti-HDV".

De plus, ce marqueur est mentionné pour le dépistage de l'infection aiguë, même si son utilité est moindre dans le suivi de l'infection chronique :

- page 120 des recommandations de Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C (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. Rapport de recommandations. Paris: 2014 Editions EDK),

- page 652 du REMIC (Société française de microbiologie, Société française de mycologie médicale, Société française de parasitologie. Rémic 5.2. Référentiel en microbiologie médicale. Paris: SFM; 2015).



## **B – Contrôle sur un deuxième prélèvement après une sérologie positive pour l'infection par le VHB ou le VHC**

Pour rappel : il ressort de l'analyse réalisée à ce stade que :

- 1) à l'international, les recommandations de bonne pratique récentes (cf. pages 36 et 37 du rapport) ne mentionnent pas un contrôle sur un deuxième prélèvement de la sérologie (AgHBs ou Ac anti-VHC) lorsqu'elle est positive sur un premier prélèvement ;
- 2) ce contrôle figurant dans les recommandations françaises semble avoir été reconduit sur la base de recommandations anciennes (2001 et 1996) sur avis d'experts et sans analyse d'éventuelles nouvelles données (le fondement de ces recommandations anciennes n'étant pas précisées) ;
- 3) ce contrôle ne semble pas être fondé sur des bases réglementaires.

Veillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées.

**Pour le VHB**, quelle est la pertinence/utilité de rechercher à nouveau l'AgHBs sur un second prélèvement, lorsque l'AgHBs a été retrouvé dans le premier prélèvement ?

Réponse :

*L'infection par le virus de l'hépatite B peut être chronique et asymptomatique sur le plan hépatique et biologique (bilan biochimique normal) et présentée une charge virale VHB indétectable (portage d'Antigène HBs dit asymptomatique).*

*Sans le contrôle de l'antigène HBs, s'il existe une réactivité non spécifique fugace, un patient pourrait être considéré comme porteur asymptomatique sans être infecté. Ce contrôle permet donc d'asseoir le dépistage.*

*Il permet également de confirmer l'identité du patient comme préconisé pour le dépistage de l'infection VIH.*

*Dans une moindre mesure, la recherche réitérée à partir d'un second échantillon peut s'avérer pertinente à moyen terme pour le diagnostic d'infection VHB chronique.*

**B1**

Références :

- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167-85.
- 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: Editions EDK; 2014.
- Recommandation en santé publique, « Dépistage de l'infection par le VIH en France : stratégies et dispositif de dépistage » (HAS, 2009).
- 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 (JORF n°0131 du 9 juin 2010 page 10572 texte n°31).



**Pour le VHB**, l'examen qui doit selon la NABM faire l'objet d'un contrôle sur un second prélèvement en cas de résultat positif, présente-t-il des particularités (notamment techniques) par rapport aux autres examens de sérologie virale expliquant la nécessité de ce contrôle ?

Réponse :

*Il existe des faux positifs concernant l'antigène HBs et parfois sa réactivité est fugace, le contrôle de ce marqueur permet d'asseoir le diagnostic et cette réactivité doit être neutralisée pour s'assurer de sa spécificité (si non réalisé sur le premier échantillon). Ce test de neutralisation de l'antigène HBs n'est pas obligatoire sur le plan réglementaire et n'est pas inscrit à la NABM, contrairement à l'antigène p24 du VIH (neutralisation intégrée à l'acte en cas de positivité code 0392) ; il est néanmoins fortement recommandé dans 2 des plus récents référentiels français cités ci-dessous.*

B2

Références :

- 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: Editions EDK; 2014.
- Société française de microbiologie, Société française de mycologie médicale, Société française de parasitologie. *Rémic 5.2. Référentiel en microbiologie médicale.* Paris: SFM; 2015.

**Pour le VHB**, quels sont les tests à réaliser sur le second prélèvement (IgM anti-HBc, charge virale VHB ...) ?

Réponse :

- Antigène HBs + neutralisation (cf. réponse B1 et B2).
- IgM anti-HBc, pour mettre en évidence une éventuelle infection aiguë et permettre une déclaration obligatoire le cas échéant (en absence de portage chronique).
- Charge virale VHB, car la majorité des diagnostics d'infections VHB correspondent à des infections non aiguës (estimations 2014, nombre de diagnostic d'antigène HBs confirmés positifs = 49/100 000 habitants et incidence des infections VHB aiguës = 0.44 /100 000 habitants), très probablement chroniques, or les infections chroniques nécessitent une prise en charge hépatologique qui s'appuie sur la mesure de la charge virale VHB ; de plus la charge virale VHB permet d'interpréter certains profils atypiques (injection vaccinale récente, infection débutante avant apparition des anticorps, etc...).

B3

Références :

- 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: Editions EDK; 2014.



- *Dépistage des hépatites B et C en France en 2013, enquête LaboHep. Numéro thématique. Journée mondiale contre l'hépatite / Pioche C et al. in Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire [Bull Epidemiol Hebd], N° 26-27.*
- *Incidence et modes de transmission de l'hépatite B aiguë diagnostiquée en France, 2012-2014. Numéro thématique. Hépatites B et C, données épidémiologiques récentes /Cécile Brouard et al. Santé publique France, Saint-Maurice, France.*
- *Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale Sérologie virale 12VIR1Avril 2012, ANSM.*

**Pour le VHC, quelle est la pertinence/utilité de rechercher à nouveau les Ac anti-VHC sur un second prélèvement, lorsque l'Ac anti-VHC a été retrouvé dans le premier prélèvement ?**

Réponse :

*Après la mise en évidence des anticorps anti-VHC à partir d'un premier échantillon, une recherche de ces anticorps à partir d'un second échantillon permet de confirmer l'identité du patient comme préconisé pour le dépistage de l'infection VIH.*

**B4**

Références :

- *Recommandation en santé publique, « Dépistage de l'infection par le VIH en France : stratégies et dispositif de dépistage » (HAS, 2009).*
- *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 (JORF n°0131 du 9 juin 2010 page 10572 texte n° 31).*

**Pour le VHC, l'examen qui doit selon la NABM faire l'objet d'un contrôle sur un second prélèvement en cas de résultat positif, présente-t-il des particularités (notamment techniques) par rapport aux autres examens de sérologie virale expliquant la nécessité de ce contrôle ?**

Réponse :

*Oui, l'examen de contrôle à partir d'un second échantillon doit être réalisé par test immuno-enzymatique (EIA) avec un réactif différent de celui utilisé à partir du premier échantillon.*

*La spécificité des tests de dépistage de l'infection VHC dits de 3<sup>ème</sup> génération est supérieure à 99,5 % mais la tendance à la baisse de la prévalence globale de l'infection VHC en France justifie un examen de contrôle avec un autre réactif pour diagnostiquer un contact avéré avec le VHC (contrôle de spécificité), même en absence d'ARN VHC circulant.*

**B5**

Références :

- *Société française de microbiologie, Société française de mycologie médicale, Société française de parasitologie. Rémic 5.2. Référentiel en microbiologie médicale. Paris: SFM; 2015.*
- *Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011, Corinne Pioche et al. Santé publique France, Saint-Maurice,*



France.

- Haute Autorité de Santé. *Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.*

**Pour le VHC, quels sont les tests à réaliser sur le second prélèvement (charge virale VHC...)?**

Réponse :

**B6**

*Une recherche répétée d'anticorps anti-VHC selon les conditions recommandées en 2011 (réponse B5) accompagnée d'une mesure de la charge virale ARN VHC.*

Références :

- Haute Autorité de Santé. *Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.*



## REMARQUES LIBRES

### Avez-vous des informations complémentaires à apporter ?

Réponse : (et cf. réponse R2)

- Concernant la vérification de la vaccination contre le VHB restreinte, en terme de remboursement, aux populations désignées par le HCSP, il serait dommage de ne pas pouvoir contrôler également la présence d'anticorps anti-HBs en population générale et en particulier au niveau des CEGIDD, sachant qu'environ 5 % des personnes vaccinées sont considérées comme non répondeuses à cette vaccination.

R1

- Au sujet du dépistage de l'infection VHB en CEGIDD, certains centres, en accord avec les recommandations HAS 2011 et dans un but d'économie, utilisent l'acte « Contrôle de l'immunité avant vaccination (Ac anti-HBs et Ac anti-HBc, code 4713) ». Il serait opportun de réévaluer, dans le contexte tarifaire et épidémiologique actuel, les économies que ce type de démarche génère pour la collectivité quitte à reconsidérer la suppression de cet acte.

Référence :

- 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: Editions EDK; 2014.  
- Haute Autorité de Santé. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.

### Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Réponse : remarques ou suggestions à la relecture de l'argumentaire

- page 14

R2

Figure 1 et 2 : les 2 schémas représentent l'apparition de l'antigène HBs et l'ADN VHB de façon concomitante alors que différentes publications montrent qu'en moyenne l'apparition de l'ADN VHB dans le sang précède celle de l'antigène HBs avec les tests de détection de l'ADN VHB présentant un seuil de quantification à 10 UI/mL pratiqué à partir d'échantillons primaires (1). Ce point pourrait être précisé sur le schéma.

1: Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebig EW, Peddada L, Smith R, Schreiber GB, Epstein JS, Nemo GJ, Busch MP. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion*. 2003 Jun;43(6):788-98.

- page 15

Tableau 4 : ajouter le signe – (négatif) pour « -les marqueurs antigéniques et sérologiques : AgHBs+>6 mois, Ac anti-HBs » ?



**- page 15**

Tableau 3" *Interprétation de marqueurs sérologique de l'infection par le VHB*"

dernière ligne du tableau /colonne interprétation : "Infection guérie (le plus souvent) ou infection chronique inactive avant la séroconversion HBs (risque de réactivation en cas d'immunodépression)", cette interprétation pourrait être complétée, en note de bas de tableau, par « plus rarement, porteurs inactifs du VHB ayant un très faible niveau de réplication virale, patients infectés par des souches virales portant des substitutions amino-acidiques de l'AgHBs, patients ayant une infection B occulte, patients ayant une hépatite chronique recevant un traitement antiviral efficace ou patients co-infectés par le VHB et le VHD » (page 127 de la référence 8 de l'argumentaire).

**- page 15**

La remarque générale « sérodiagnostic VHB à réaliser à distance de l'administration de produits dérivés du sang » pourrait être précisée au niveau des tableaux 3 et 4 car dans le cas contraire il y a risque de biais dans l'interprétation des profils sérologiques du VHB (page 649 de la référence 9 de l'argumentaire).

**- page 26**

Paragraphe "Contrôle de l'AgHBs et recherche des IgM anti-HBc sur un deuxième prélèvement après un résultat AgHBs positif sur un premier prélèvement" : "est abordé détaillé" à remplacer par "est abordé et détaillé".

**- page 26**

L'argumentaire sur la mesure de la charge virale VHB cite le rapport 2014 « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C » :

« En effet, il indique qu'un portage chronique de l'AgHBs (plus de six mois) est associé à un niveau de réplication virale élevé (plus de 2 000 UI/mL). »

Remplacer « portage chronique de l'Antigène HBs » par « hépatite B chronique » car il existe des portages chroniques dits inactifs avec une charge virale fréquemment < 2 000 UI/mL (cf. page 170 de la référence 8 de l'argumentaire).

**- page 29**

Tableau 9 avant dernière ligne : ADN VHB et non ARN VHB.

**- page 32**

Paragraphe "Mesure de la charge virale du VHC"

dans la phrase "la charge virale permet le choix du traitement (molécules et durée) ; à titre d'exemple : Sofosbuvir+ Ledipasvir pendant huit semaines chez les patients avec une charge virale < 6 000 000 UI/ml" préciser "pour les souches de génotype 1b" (cf. recommandations AFEF 2016 sur le traitement de l'infection par le VHC).

**- page 37**

Paragraphe « base réglementaire », la citation de l'arrêté du 28 mai 2010 pourrait être complétée par la suivante (à partir du même arrêté) :

« La présence des anticorps anti-VIH 1 et 2 ou de l'antigène p24 du VIH 1 chez un individu n'est validée qu'après réalisation d'un diagnostic biologique dans les conditions décrites au premier alinéa sur un échantillon sanguin issu d'un second prélèvement au





*moyen d'un réactif, revêtu du marquage CE, identique ou différent. ».*  
*Cette citation supplémentaire expliciterait l'obligation de contrôle sur un second échantillon dans le cadre du diagnostic de l'infection VIH.*

La HAS vous remercie pour le temps que vous avez consacré à relire son document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

## Réponses du Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie



## A – Actes de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi des hépatites B, C et D

Pour rappel, pour le VHB, la HAS a émis un avis favorable à l'inscription de la recherche simultanée des trois marqueurs : AgHBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs pour dépister une infection par le VHB.

De l'argumentaire ci-joint, il ressort les éléments suivants qui sont résumés ci-après dans le tableau :

Actes	Demande	Synthèse de l'analyse de la littérature
<b>VHB</b> <i>(la sérologie de « suivi hépatite chronique - AgHBs, AgHBe, Ac anti-HBe » et de « suivi hépatite chronique - AgHBs, Ac anti-HBs » ne font pas l'objet de modification)</i>		
Mesure de la charge virale du VHB	Modification : passage de la détection du génome virale (qualitative ou semi-quantitative) à mesure de la charge virale	La mesure de la charge virale du VHB trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement, le suivi post-traitement et le suivi des patients non traités.
Contrôle de l'immunité après vaccination, dosage des Ac anti-HBs (IgG ou Ig totales)	Limiter ce contrôle à une population à risque (décrite page 26 du rapport)	Acte évoqué avec la liste des populations à risque cités dans le rapport du HCSP de 2014.
Réalisation isolée de la recherche de l'AgHBe ou de l'Ac anti-HBe	Suppression	Ne sont pas mentionnés dans la littérature et sont inclus dans un autre acte pour le suivi de l'hépatite chronique (AgHBs, AgHBe, Ac anti-HBe).
<b>VHD</b> <i>(la sérologie IgG ou Ac totaux anti-HD ne font pas l'objet de modification)</i>		
Mesure de la charge virale du VHD	Modification : passage de la détection quantitative de l'ARN viral à la mesure de la charge virale, suppression de la détection qualitative	La mesure de la charge virale du VHD trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le suivi du traitement et le suivi post-traitement. La détection qualitative n'apparaît pas dans les recommandations analysées.
IgM anti-HD (Ac delta IgM)	Suppression	La recherche Ac anti-HD IgM n'apparaît pas dans les recommandations analysées.
AgHD (Ag delta )	Suppression	La recherche AgHD n'apparaît pas dans les recommandations analysées.
<b>VHC</b> <i>(la sérologie de dépistage Ac anti-VHC et le génotypage ne font pas l'objet de modification)</i>		
Détection qualitative ou quantitative de l'ARN du VHC	Modification : suppression de la détection qualitative ; maintien de la mesure de la charge virale	La mesure de la charge virale du VHC trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement, le suivi post-traitement et le suivi des patients à risque. La détection qualitative ARN VHC n'est pas mentionnée par les recommandations.
Sérotypage par méthode immunologique	Suppression	La sérotypage n'apparaît pas dans les recommandations analysées. N'est plus utilisé.



**A1**

Avez-vous des commentaires, des éléments supplémentaires à l'analyse de la littérature à mentionner pour chacun des actes énoncés dans le tableau ci-dessus ? (Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées)

Réponse : *Aucun commentaire particulier*



## **B – Contrôle sur un deuxième prélèvement après une sérologie positive pour l'infection par le VHB ou le VHC**

Pour rappel : il ressort de l'analyse réalisée à ce stade que :

- 1) à l'international, les recommandations de bonne pratique récentes (cf. pages 36 et 37 du rapport) ne mentionnent pas un contrôle sur un deuxième prélèvement de la sérologie (AgHBs ou Ac anti-VHC) lorsqu'elle est positive sur un premier prélèvement ;
- 2) ce contrôle figurant dans les recommandations françaises semble avoir été reconduit sur la base de recommandations anciennes (2001 et 1996) sur avis d'experts et sans analyse d'éventuelles nouvelles données (le fondement de ces recommandations anciennes n'étant pas précisées) ;
- 3) ce contrôle ne semble pas être fondé sur des bases réglementaires.

Veillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées.

**Pour le VHB**, quelle est la pertinence/utilité de rechercher à nouveau l'AgHBs sur un second prélèvement, lorsque l'AgHBs a été retrouvé dans le premier prélèvement ?

**B1** Réponse : Faible, une mesure directe de la charge virale est plus pertinente et déjà soulignée au paragraphe A

**Pour le VHB**, l'examen qui doit selon la NABM faire l'objet d'un contrôle sur un second prélèvement en cas de résultat positif, présente-t-il des particularités (notamment techniques) par rapport aux autres examens de sérologie virale expliquant la nécessité de ce contrôle ?

**B2** Réponse : non

**Pour le VHB**, quels sont les tests à réaliser sur le second prélèvement (IgM anti-HBc, charge virale VHB ...) ?

**B3** Réponse : mesure de la charge virale B exprimée en UI ; IgM anti HBC, AgHBeACHbe



**B4** Pour le VHC, quelle est la pertinence/utilité de rechercher à nouveau les Ac anti-VHC sur un second prélèvement, lorsque l'Ac anti-VHC a été retrouvé dans le premier prélèvement ?

*Réponse : faible*

**B5** Pour le VHC, l'examen qui doit selon la NABM faire l'objet d'un contrôle sur un second prélèvement en cas de résultat positif, présente-t-il des particularités (notamment techniques) par rapport aux autres examens de sérologie virale expliquant la nécessité de ce contrôle ?

*Réponse : non*

**B6** Pour le VHC, quels sont les tests à réaliser sur le second prélèvement (charge virale VHC...) ?

*Réponse : charge virale C*



## REMARQUES LIBRES

Avez-vous des informations complémentaires à apporter ?

R1

Réponse : non

Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

R2

Réponse : non

La HAS vous remercie pour le temps que vous avez consacré à relire son document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

## Réponses du Conseil national professionnel d'infectiologie



## A – Actes de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi des hépatites B, C et D

Pour rappel, pour le VHB, la HAS a émis un avis favorable à l'inscription de la recherche simultanée des trois marqueurs : AgHBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs pour dépister une infection par le VHB.

De l'argumentaire ci-joint, il ressort les éléments suivants qui sont résumés ci-après dans le tableau :

Actes	Demande	Synthèse de l'analyse de la littérature
<b>VHB</b> <i>(la sérologie de « suivi hépatite chronique - AgHBs, AgHBe, Ac anti-HBe » et de « suivi hépatite chronique - AgHBs, Ac anti-HBs » ne font pas l'objet de modification)</i>		
Mesure de la charge virale du VHB	Modification : passage de la détection du génome virale (qualitative ou semi-quantitative) à mesure de la charge virale	La mesure de la charge virale du VHB trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement, le suivi post-traitement et le suivi des patients non traités.
Contrôle de l'immunité après vaccination, dosage des Ac anti-HBs (IgG ou Ig totales)	Limiter ce contrôle à une population à risque (décrite page 26 du rapport)	Acte évoqué avec la liste des populations à risque cités dans le rapport du HCSP de 2014.
Réalisation isolée de la recherche de l'AgHBe ou de l'Ac anti-HBe	Suppression	Ne sont pas mentionnés dans la littérature et sont inclus dans un autre acte pour le suivi de l'hépatite chronique (AgHBs, AgHBe, Ac anti-HBe).
<b>VHD</b> <i>(la sérologie IgG ou Ac totaux anti-HD ne font pas l'objet de modification)</i>		
Mesure de la charge virale du VHD	Modification : passage de la détection quantitative de l'ARN viral à la mesure de la charge virale, suppression de la détection qualitative	La mesure de la charge virale du VHD trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le suivi du traitement et le suivi post-traitement. La détection qualitative n'apparaît pas dans les recommandations analysées.
IgM anti-HD (Ac delta IgM)	Suppression	La recherche Ac anti-HD IgM n'apparaît pas dans les recommandations analysées.
AgHD (Ag delta )	Suppression	La recherche AgHD n'apparaît pas dans les recommandations analysées.
<b>VHC</b> <i>(la sérologie de dépistage Ac anti-VHC et le génotypage ne font pas l'objet de modification)</i>		
Détection qualitative ou quantitative de l'ARN du VHC	Modification : suppression de la détection qualitative ; maintien de la mesure de la charge virale	La mesure de la charge virale du VHC trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement, le suivi post-traitement et le suivi des patients à risque. La détection qualitative ARN VHC n'est pas mentionnée par les recommandations.
Sérotypage par méthode immunologique	Suppression	La sérotypage n'apparaît pas dans les recommandations analysées. N'est plus utilisé.



**A1**

Avez-vous des commentaires, des éléments supplémentaires à l'analyse de la littérature à mentionner pour chacun des actes énoncés dans le tableau ci-dessus ? *(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées)*

Réponse :





## **B – Contrôle sur un deuxième prélèvement après une sérologie positive pour l'infection par le VHB ou le VHC**

Pour rappel : il ressort de l'analyse réalisée à ce stade que :

1) à l'international, les recommandations de bonne pratique récentes (cf. pages 36 et 37 du rapport) ne mentionnent pas un contrôle sur un deuxième prélèvement de la sérologie (AgHBs ou Ac anti-VHC) lorsqu'elle est positive sur un premier prélèvement ;

2) ce contrôle figurant dans les recommandations françaises semble avoir été reconduit sur la base de recommandations anciennes (2001 et 1996) sur avis d'experts et sans analyse d'éventuelles nouvelles données (le fondement de ces recommandations anciennes n'étant pas précisées) ;

3) ce contrôle ne semble pas être fondé sur des bases réglementaires.

Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées.

**Pour le VHB, quelle est la pertinence/utilité de rechercher à nouveau l'AgHBs sur un second prélèvement, lorsque l'AgHBs a été retrouvé dans le premier prélèvement ?**

**B1**

Réponse :

*La définition de l'hépatite B chronique repose encore sur la persistance de l'AgHBs à 6 mois*

*cela suppose un contrôle (même si de notre point de vue c'est plus la définition qu'il faudrait revoir, dès lors que l'on a exclu une hépatite B aiguë).*

**Pour le VHB, l'examen qui doit selon la NABM faire l'objet d'un contrôle sur un second prélèvement en cas de résultat positif, présente-t-il des particularités (notamment techniques) par rapport aux autres examens de sérologie virale expliquant la nécessité de ce contrôle ?**

**B2**

Réponse :

*NON*

**Pour le VHB, quels sont les tests à réaliser sur le second prélèvement (IgM anti-HBc, charge virale VHB ...) ?**

**B3**

Réponse :

*Cela dépend de ce qui a été trouvé sur le prélèvement de dépistage :*

- En cas de découverte isolée d'AgHBs sur le 1<sup>er</sup> prélèvement, le contexte clinique ne permet pas toujours de différencier une hépatite chronique et une hépatite aiguë. Donc en règle générale, il convient de faire : AgHBs+, IgM HBc, AgHbe, Ac HBe et ADN VHB + delta d'emblée (sinon on risque de passer à côté).*
- En cas de d'Ag HBs, anti-HBc, anti-HBs sur le 1<sup>er</sup> prélèvement, on fait sur le 2<sup>nd</sup> prélèvement ADN VHB, Ag et AC Hbe.*



**Pour le VHC**, quelle est la pertinence/utilité de rechercher à nouveau les Ac anti-VHC sur un second prélèvement, lorsque l'Ac anti-VHC a été retrouvé dans le premier prélèvement ?

**B4**

Réponse :

*Il n'y a pas de pertinence à rechercher de nouveau des AC anti VHC sur un second prélèvement, lorsque des AC anti VHC ont été retrouvés dans le premier prélèvement.*

*Dans ce cas, directement rechercher l'ARN du VHC par un test quantitatif, sensible.*

**Pour le VHC**, l'examen qui doit selon la NABM faire l'objet d'un contrôle sur un second prélèvement en cas de résultat positif, présente-t-il des particularités (notamment techniques) par rapport aux autres examens de sérologie virale expliquant la nécessité de ce contrôle ?

**B5**

Réponse :

*Non (PCR quantitative – PCR qualitative à supprimer).*

**Pour le VHC**, quels sont les tests à réaliser sur le second prélèvement (charge virale VHC...) ?

**B6**

Réponse :

*Un second prélèvement va rechercher l'ARN VHC par un test quantitatif sensible.*

Cas particulier de l'hépatite C aigue

*Au stade précoce de l'hépatite C aigue, on peut avoir un ARN VHC positif avec AC anti VHC négatif. Un second prélèvement à un mois est utile pour contrôler l'apparition des AC anti VHC et évaluer la cinétique de l'ARN VHC.*



## REMARQUES LIBRES

**Avez-vous des informations complémentaires à apporter ?**

Réponse :

Hépatite B

Lorsque l'ADN VHB est < 2000UI/ml, ce test doit impérativement être recontrôlé sur un second prélèvement à distance (3-6 mois) car il existe des fluctuations en particulier chez les sujets AC anti Hbe négatif.

R1

Le génotypage du VHB a une place de plus en plus réduite (utile si on veut prescrire l'interféron).

Hépatite C

La FFI a pris en compte le fait que le génotypage du VHC par biologie moléculaire est inscrit à la NABM. Elle suggère que le sous-typage soit également recommandé en particulier lorsqu'il s'agit d'un génotype 1 (1a, 1b) car les modalités thérapeutiques varient en fonction du sous type.

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

Réponse :

P14 : Le schéma figure 2 est discutable car l'ADN VHB est fluctuant.

P16 : en foot note, préciser contre quelles protéines sont dirigés les tests de 3<sup>e</sup> génération.

P20 : tableau 7 : citer le statut des IP de 1<sup>ere</sup> génération bocéprevir et télaprevir.

P 26 : Nous avons une question sur le fait de ne contrôler les AchBs après vaccination que chez les sujets à risque - à risque de quoi ? contamination - immunodépression - hépatopathie ? Car dans la majorité des cas hors vaccination systématique, il faudrait vérifier de notre point de vue.

La HAS vous remercie pour le temps que vous avez consacré à relire son document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

## Réponses du Centre national de référence des hépatites B, C et D



## A – Actes de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi des hépatites B, C et D

Pour rappel, pour le VHB, la HAS a émis un avis favorable à l'inscription de la recherche simultanée des trois marqueurs : AgHBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs pour dépister une infection par le VHB.

De l'argumentaire ci-joint, il ressort les éléments suivants qui sont résumés ci-après dans le tableau :

Actes	Demande	Synthèse de l'analyse de la littérature
<b>VHB</b> <i>(la sérologie de « suivi hépatite chronique - AgHBs, AgHBe, Ac anti-HBe » et de « suivi hépatite chronique - AgHBs, Ac anti-HBs » ne font pas l'objet de modification)</i>		
Mesure de la charge virale du VHB	Modification : passage de la détection du génome virale (qualitative ou semi-quantitative) à mesure de la charge virale	La mesure de la charge virale du VHB trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement, le suivi post-traitement et le suivi des patients non traités.
Contrôle de l'immunité après vaccination, dosage des Ac anti-HBs (IgG ou Ig totales)	Limiter ce contrôle à une population à risque (décrite page 26 du rapport)	Acte évoqué avec la liste des populations à risque cités dans le rapport du HCSP de 2014.
Réalisation isolée de la recherche de l'AgHBe ou de l'Ac anti-HBe	Suppression	Ne sont pas mentionnés dans la littérature et sont inclus dans un autre acte pour le suivi de l'hépatite chronique (AgHBs, AgHBe, Ac anti-HBe).
<b>VHD</b> <i>(la sérologie IgG ou Ac totaux anti-HD ne font pas l'objet de modification)</i>		
Mesure de la charge virale du VHD	Modification : passage de la détection quantitative de l'ARN viral à la mesure de la charge virale, suppression de la détection qualitative	La mesure de la charge virale du VHD trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le suivi du traitement et le suivi post-traitement. La détection qualitative n'apparaît pas dans les recommandations analysées.
IgM anti-HD (Ac delta IgM)	Suppression	La recherche Ac anti-HD IgM n'apparaît pas dans les recommandations analysées.
AgHD (Ag delta )	Suppression	La recherche AgHD n'apparaît pas dans les recommandations analysées.
<b>VHC</b> <i>(la sérologie de dépistage Ac anti-VHC et le génotypage ne font pas l'objet de modification)</i>		
Détection qualitative ou quantitative de l'ARN du VHC	Modification : suppression de la détection qualitative ; maintien de la mesure de la charge virale	La mesure de la charge virale du VHC trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement, le suivi post-traitement et le suivi des patients à risque. La détection qualitative ARN VHC n'est pas mentionnée par les recommandations.
Sérotypage par méthode immunologique	Suppression	La sérotypage n'apparaît pas dans les recommandations analysées. N'est plus utilisé.



**Avez-vous des commentaires, des éléments supplémentaires à l'analyse de la littérature à mentionner pour chacun des actes énoncés dans le tableau ci-dessus ? (Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées)**

*Réponse :*

De façon générale, le terme « charge virale » est générique, vague et erroné, car la quantification du génome des virus d'hépatites n'apporte pas toujours une information utile en plus de leur seule présence. Ce terme est dicté par le fait que tous les tests qualitatifs sont aujourd'hui également quantitatifs et particulièrement précis dans leur quantification. Néanmoins, pour le diagnostic, seule la présence de l'ARN du VHC, de l'ADN du VHB ou de l'ARN du VHD suffisent au diagnostic d'infection active, indépendamment du niveau de la charge virale. La quantification peut avoir un intérêt dans le suivi des traitements, mais pas toujours. Par exemple, pour le VHC, le test est aujourd'hui utilisé comme un test qualitatif : la présence d'ARN avant traitement permet de poser l'indication thérapeutique, son absence 12 semaines après l'arrêt signe la guérison. La quantification ne sert plus qu'à moduler l'indication de la combinaison grazoprevir/elbasvir (durée, ajout de ribavirine) ou sofosbuvir/ledipasvir (durée de 8 semaines si <6 millions UI/mL chez le malade naïf non cirrhotique), comme indiqué dans les Recommandations EASL 2016 qui doivent être utilisées dans le document de référence à la place des recommandations plus anciennes. Pour le VHB, la quantification de l'ADN n'est utile sous traitement que chez les sujets qui gardent au long cours un ADN du VHB détectable, afin de vérifier qu'il est bas. Pour la majorité d'entre eux, l'ADN étant détectable, le test quantitatif est utilisé comme un test qualitatif. Ceci est vrai également du test ARN du VHD. Dans ce contexte, le terme générique « mesure de la charge virale » doit être remplacé par « DÉTECTION-QUANTIFICATION » de l'ADN du VHB, de l'ARN du VHC, de l'ARN du VHD.

Remarque HAS : Le terme « charge virale » est celui habituellement proposé par la CNAMTS pour nommer à la NABM un examen d'amplification génique avec une technique permettant la quantification. La position du CNR sur ce terme a été intégrée dans la synthèse des réponses des organismes sollicités (voir chapitre 3.2).

D'accord pour la suppression de la recherche isolée d'AgHBe et d'Ac anti-HBe dans la mesure où cette recherche n'a de valeur que pour les deux marqueurs couplés ensemble, et ce exclusivement chez des sujets AgHBs positifs.

Remarque HAS : La position favorable du CNR à la suppression des recherches isolées de l'AgHBe et des Ac anti-HBe est congruente avec celles des autres organismes sollicités ; elle a été intégrée dans la synthèse de leur réponse (voir chapitre 3.2). La recherche couplée de ces deux marqueurs est déjà inscrite sur la NABM : « Suivi d'une hépatite chronique comportant la recherche d'AgHBs avec l'AgHBe et l'Ac anti-HBe » (code 4711) et la CNAMTS ne propose pas de modification sur ce point.

En ce qui concerne le VHD, nous considérons que les IgM anti-VHD, même s'ils sont imparfaits (sensibilité des trousse, absents chez certains patients Africains), sont utiles quand ils sont présents car ils sont un marqueur de répllication chronique du VHD. Quand ils sont présents, même avec un ARN indétectable, ils sont prédictifs de rechute si on arrête le traitement. Dans ces conditions le CNR préconise le maintien



des IgM anti-VHD dans l'arsenal de suivi des patients. En pratique, les IgM doivent être recherchés avec les autres marqueurs VHD chez les sujets AgHBs positifs. Ils doivent également être testés au cours du suivi thérapeutique s'ils sont positifs au départ et auront toute leur valeur pronostique négative si la recherche d'ARN du VHD est négative au cours du traitement.

Remarque HAS : Cette position du CNR est différente de celles des autres organismes sollicités qui n'apportent pas de précisions sur cet acte ou ne le mentionnent pas. La littérature analysée de mentionnait pas de préconisation comportant cet acte. La position du CNR a été intégrée dans la synthèse des réponses des organismes sollicités (voir chapitre 3.2).

En revanche, la recherche d'antigène VHD n'a pas d'utilité et peut être supprimée de la nomenclature. L'antigène VHD est complexé aux anticorps qui apparaissent très précocement et les analyses sont pratiquement toujours négatives. Dans l'expérience du CNR Associé Delta, 3 cas pour 1000 ont été observés en 8 ans. Et les cas de positivité étaient souvent observés chez des patients immunodéprimés.

Ces points sont illustrés par les références suivantes : Liao B, et al., PLoS One. 2014 Dec 22;9(12):e115888 - Wranke A, et al., PLoS One. 2014 Jul 29;9(7):e101002- Olivero A & Smedile A. Semin Liver Dis. 2012 Aug;32(3):220-7. doi: 10.1055/s-0032-1323627 - Gordien E., BEH 119-20, Juin 2015

Remarque HAS : Cette position du CNR, conforme à celles des autres organismes sollicités et aux données de la littérature, a été intégrée dans la synthèse des réponses des organismes sollicités (voir chapitre 3.2).

La détection-quantification de l'antigène de capsid du VHC est apparue comme une excellente alternative à la détection-quantification de l'ARN du VHC pour le diagnostic et le suivi des patients infectés par le VHC dans les Recommandations EASL 2016 et devrait apparaître à la nomenclature. Il y a consensus sur le fait que son utilisation permettrait un accès plus large au traitement de l'hépatite C. Quelques publications ci-dessous qui démontrent ce point.

Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello S, Cohn J, Easterbrook PJ, Linas BP, Denkinger CM. Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165(5):345-55. doi: 10.7326/M16-0065.

Chevaliez S, Feld J, Cheng K, Wedemeyer H, Sarrazin C, Maasoumy B, Herman C, Hackett J, Cohen D, Dawson G, Pawlotsky JM, Cloherty G. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther.* 2016. doi: 10.3851/IMP3042. (Epub ahead of print)

Aghemo A, Degasperis E, De Nicola S, Bono P, Orlandi A, D'Ambrosio R, Soffredini R, Perbellini R, Lunghi G, Colombo M. Quantification of core antigen monitors efficacy of direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1331-6. doi:10.1016/j.cgh.2016.03.035. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1331-6. doi:10.1016/j.cgh.2016.03.035.

Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol.* 2014;61:145-8. doi: 10.1016/j.jcv.2014.05.014.

Remarque HAS : La recherche de l'antigène de capsid ne fait pas partie de la demande de la CNAMTS. Elle apparaît effectivement dans les préconisations de



l'EASL de 2016 qui indique que l'antigène de capsidite du VHC ou « HCV core-antigen » est un marqueur de réplication du VHC. L'EASL précise qu'il peut être utilisé à la place de la recherche de l'ARN du VHC pour le diagnostic des infections aiguës ou chroniques quand les tests de recherche de l'ARN du VHC ne sont pas disponibles ou à des prix abordables. Il est aussi précisé que les tests de recherche de l'antigène de capsidite du VHC sont légèrement moins sensibles que les tests de recherche de l'ARN du VHC. Cette position est partagée par les dernières recommandations du « Public Health England » de novembre 2016<sup>3</sup>. Cette recherche d'antigène n'a pas été signalée par les autres organismes sollicités. La position du CNR a été intégrée dans la synthèse des réponses des organismes sollicités (voir chapitre 3.2).

---

<sup>3</sup> [www.gov.uk/government/consultations/uk-smi-v-5-screening-for-hepatitis-c-infection](http://www.gov.uk/government/consultations/uk-smi-v-5-screening-for-hepatitis-c-infection) ; les recommandations sont en phase de consultation publique jusqu'au 15 décembre 2016



## **B – Contrôle sur un deuxième prélèvement après une sérologie positive pour l'infection par le VHB ou le VHC**

Pour rappel : il ressort de l'analyse réalisée à ce stade que :

1) à l'international, les recommandations de bonne pratique récentes (cf. pages 36 et 37 du rapport) ne mentionnent pas un contrôle sur un deuxième prélèvement de la sérologie (AgHBs ou Ac anti-VHC) lorsqu'elle est positive sur un premier prélèvement ;

2) ce contrôle figurant dans les recommandations françaises semble avoir été reconduit sur la base de recommandations anciennes (2001 et 1996) sur avis d'experts et sans analyse d'éventuelles nouvelles données (le fondement de ces recommandations anciennes n'étant pas précisées) ;

3) ce contrôle ne semble pas être fondé sur des bases réglementaires.

Veillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées.

**Pour le VHB**, quelle est la pertinence/utilité de rechercher à nouveau l'AgHBs sur un second prélèvement, lorsque l'AgHBs a été retrouvé dans le premier prélèvement ?

*Réponse :*

**B1**

Ce point avait été abondamment discuté lors de la précédente révision de la nomenclature. Il nous semble toujours que la vérification de l'AgHBs sur un deuxième prélèvement soit utile pour tout sujet chez qui la présence de l'AgHBs est découverte, que le test initial soit positif, faiblement positif ou limite, afin d'éliminer une erreur de tube ou de laboratoire (toujours possible) et de préciser la nature exacte de la positivité en cas de résultat limite, et ce avant d'annoncer le diagnostic avec certitude. Cela pose d'autant moins de problème que dans tous les cas, la découverte pour la première fois d'un AgHBs positif implique de réaliser un deuxième prélèvement pour détection-quantification de l'ADN du VHB, recherche des marqueurs HBe-anti-HBe, et recherche des marqueurs delta. Nous ne voyons pas précisément l'intérêt de revenir sur cette recommandation qui est, à notre sens, un « plus » de la réglementation française avant d'informer le patient le plus complètement possible de son statut vis-à-vis de l'hépatite B.

Remarque HAS :

En ce qui concerne l'aspect réglementaire, comme indiqué dans le chapitre 3.1.5, il n'y a pas de base réglementaire en France imposant la répétition de la recherche de l'AgHBs, à l'exception de la NABM.

Face à un résultat douteux, l'examen est habituellement réitéré, mais ceci est vrai pour tous les examens, sans qu'un 2<sup>ème</sup> libellé soit forcément inscrit à la NABM.

En ce qui concerne l'erreur possible de tube, conduisant à un résultat positif (dans le cadre d'un dépistage avec trois marqueurs : Ag HBs, Ac anti-HBc, et Ac anti-HBs), la réalisation d'un 2<sup>nd</sup> prélèvement pour réaliser les autres examens (IgM anti-HBc, recherche de l'ADN





VHB, recherche couplée de l'AgHBe et Ac anti-HBe) - et qui n'est pas questionnée - permettra de confirmer ou d'infirmer l'infection par le VHB.

Les différentes remarques du CNR ont été intégrées dans la synthèse des réponses des organismes sollicités (voir chapitre 3.2).

**Pour le VHB**, l'examen qui doit selon la NABM faire l'objet d'un contrôle sur un second prélèvement en cas de résultat positif, présente-t-il des particularités (notamment techniques) par rapport aux autres examens de sérologie virale expliquant la nécessité de ce contrôle ?

**B2**

*Réponse :*

Pas de particularité technique de la répétition de l'AgHBs, le premier prélèvement étant neutralisé afin d'éliminer la possibilité d'un faux positif. C'est d'autant plus important en cas de résultat faiblement positif ou limite. La procédure est identique pour le second prélèvement.

**Pour le VHB**, quels sont les tests à réaliser sur le second prélèvement (IgM anti-HBc, charge virale VHB ...) ?

**B3**

*Réponse :*

La recherche d'IgM anti-HBc doit être réalisée en première intention en même temps que la recherche d'AgHBs dans le contexte d'une hépatite aiguë. Elle est inutile dans le contexte d'une hépatopathie chronique ou au cours d'un bilan systématique à la recherche d'une hépatite chronique B. Dans ces dernières circonstances, les examens de deuxième intention sont : la détection-quantification de l'ADN du VHB, la recherche couplée de l'AgHBe et des anticorps anti-HBe, et la recherche des anticorps anti-VHD. La détection-quantification de l'ARN du VHD sera réalisée en troisième intention en cas de présence d'anticorps anti-VHD.

**Pour le VHC**, quelle est la pertinence/utilité de rechercher à nouveau les Ac anti-VHC sur un second prélèvement, lorsque l'Ac anti-VHC a été retrouvé dans le premier prélèvement ?

**B4**

*Réponse :*

La justification est la même que pour l'AgHBs : pas de raison « scientifique », mais s'assurer que le test est bien positif alors que le second prélèvement est indispensable pour la détection-quantification de l'ARN du VHC avant d'informer le patient en pleine certitude sur son statut complet vis-à-vis de l'hépatite C, lorsqu'il s'agit d'une découverte initiale.



**B5** Pour le VHC, l'examen qui doit selon la NABM faire l'objet d'un contrôle sur un second prélèvement en cas de résultat positif, présente-t-il des particularités (notamment techniques) par rapport aux autres examens de sérologie virale expliquant la nécessité de ce contrôle ?

*Réponse :*

Pas de particularité lors du second examen pour la recherche d'anticorps anti-VHC.

**B6** Pour le VHC, quels sont les tests à réaliser sur le second prélèvement (charge virale VHC...) ?

*Réponse :*

Les tests à réaliser lors du second prélèvement sont la détection-quantification de l'ARN du VHC (alternative possible : détection-quantification de l'antigène de capside du VHC), ainsi que la détermination du génotype du VHC si une indication thérapeutique est envisagée. Dans la mesure où la France va accéder au traitement universel, le génotypage du VHC peut être considéré comme de seconde intention systématique chez tous les sujets qui auront une détection-quantification de l'ARN du VHC. La référence pour cela est contenue dans les Recommandations EASL 2016 de traitement de l'hépatite C.

Remarque HAS : La position du CNR dans les réponses B2 à B6 a été intégrée dans l'argumentaire (chapitre 3.2 synthèse des réponses des parties prenantes) ; elle est congruente avec les réponses des autres parties prenantes.



## REMARQUES LIBRES

**Avez-vous des informations complémentaires à apporter ?**

*Réponse :*

**R1**

Il existe aujourd'hui un certain nombre d'indications potentielles de réalisation du génotypage de la résistance du VHC en pratique clinique, qui sont résumées dans les Recommandations EASL 2016. Il est important que le génotypage de résistance du VHC apparaisse à la nomenclature, avant traitement initial pour un certain nombre de génotypes du VHC et pour certains traitements, systématiquement en cas d'échec avant retraitement.

Remarque HAS : Le génotypage du VHC est déjà inscrit à la NABM sous l'intitulé « Génotypage du VHC par biologie moléculaire » (code 4125), son indication correspond à celles évoquées par le CNR (« bilan pré-thérapeutique des hépatites C ») et la CNAMTS n'a pas demandé de modification pour cet acte.

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

*Réponse :*

**R2**

Voici les commentaires du CNR sur le document fourni, globalement de qualité assez médiocre, et comportant accessoirement pas mal de fautes d'orthographe. Il est possible que des erreurs supplémentaires soient passées à travers le tamis malgré le soin mis à la relecture... De façon générale, la méthodologie qui a consisté à se fonder sur des guidelines déjà publiées, triées sur des critères subjectifs, et dont la qualité est inégale, est discutable. L'expérience de rédaction des guidelines montre qu'on peut supposer que ce qui est écrit repose sur des preuves publiées ou de fortes opinions d'experts, tandis que ce qui ne figure pas ou n'est pas spécifiquement « non recommandé » relève le plus souvent d'un oubli, pas d'une recommandation négative. C'est un point important à noter dans le contexte. L'élimination sur des critères discutables de la plupart des guidelines de qualité, pour ne retenir que quelques documents dont certains sont improbables, est incompréhensible.

Remarques HAS :

Pour rappel, les critères de sélection des recommandations sont ceux internationalement reconnus et utilisés dans l'élaboration et l'évaluation des recommandations de bonne pratique. Ces critères sont présentés dans le chapitre 2.2.2 et s'appuient sur des items, adaptés pour ce sujet, du « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » de la HAS, et de la grille développée par le consortium *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (Agree)*.

L'argumentaire distingue bien ce qui est explicitement non recommandé (« à ne pas faire ») de ce qui n'est pas mentionné dans les préconisations des recommandations de bonne pratique analysées.

Tableau 1 : pas certain d'avoir très bien compris toutes les significations de la présentation du Tableau, néanmoins, un certain nombre de points sont erronés ou à préciser.



Remarque HAS : Ce tableau fait état 1) de la NABM dans sa forme actuelle (avant donc les éventuelles modifications qui pourraient découler des conclusions de la HAS) et 2) des propositions de modifications adressées par l'assurance maladie (maintien de l'acte, ou suppression, ou modification des indications et/ou du libellé) à la HAS, à l'origine de ce travail.

- NABM 4120 : La détection du génome du VHB n'est pas « semi-quantitative », elle est « quantitative » et tout à fait précise. La détection/quantification du génome du VHB ne se fait pas pour des « hépatites chroniques d'étiologie indéterminée avec marqueurs sérologiques négatifs », elle se fait quasi exclusivement chez des sujets ayant un antigène HBs positif, et éventuellement chez des sujets ayant un anticorps anti-HBc isolé pour éliminer une infection par le VHB.

Remarque HAS : voir remarque précédente

- NABM 4710 : il n'y a aucune logique, dans le contexte d'une infection récente, à remplacer AgHBs + IgM anti-HBc par la recherche des 3 marqueurs, à savoir AgHBs + anticorps anti-HBc + anticorps anti-HBs. En effet, ce sont les anticorps anti-HBc totaux qui seront alors réalisés et on ne pourra pas conclure sans les IgM anti-HBc. C'est donc la réalisation de 4 marqueurs ++++++ qui doit être réalisée dans le contexte du diagnostic d'une infection récente : AgHBs + anticorps anti-HBc totaux + IgM anti-HBc + anticorps anti-HBs. Ce n'est que l'examen de ces 4 marqueurs qui permettra le diagnostic exact de la phase d'infection. C'est un point fondamental.

Remarque HAS : voir remarque initiale sur le tableau 1. Par ailleurs, le problème posé par la proposition de suppression des IgM anti-HBc avait été noté dès l'analyse de la demande et l'ensemble des parties prenantes a aussi indiqué que la recherche des IgM anti-HBc est à réaliser avec la détection-quantification de l'ADN VHB sur le deuxième prélèvement après une sérologie positive sur un premier prélèvement pour le diagnostic de l'infection par le VHB s'appuyant sur la recherche des trois marqueurs (AgHBs, Ac anti HBc, AC anti-HBs).

- NABM 4711 : le diagnostic d'une hépatite chronique n'est pas clair, n'apparaît ici que le suivi et il n'y a pas de case pour le diagnostic, dans le cadre du diagnostic étiologique d'une hépatopathie chronique, ou d'un bilan systématique chez des sujets à risque d'hépatopathie chronique B. Dans ce cas, en première intention, les 3 marqueurs doivent être recherchés (AgHBs + anticorps anti-HBc totaux + anticorps anti-HBs), qui seuls permettront de comprendre le statut du patients vis-à-vis du VHB. La recherche d'IgM anti-HBc est inutile dans ce cadre comme indiqué plus haut. Ensuite, en seconde intention et seulement chez les sujets AgHBs positifs (plus éventuellement certains sujets avec anti-HBc isolés en fonction du contexte clinique), seront réalisés AgHBe + anticorps anti-HBe, détection-quantification de l'ADN du VHB, et sérologie VHD. Il ne semble pas que cette séquence soit possible au vu du tableau et des modifications demandées.
- NABM 352 : voir remarque ci-dessus, on ne peut pas remplacer IgM anti-HBc par les 3 marqueurs qui ne comportent pas la recherche d'IgM anti-HBc dans le contexte d'une infection récente !

Remarque HAS : Voir remarque initiale sur le tableau 1. A noter que le point soulevé ici a déjà fait l'objet de recommandations de la HAS (2011) et d'un avis pour modifier la NABM dans ce sens (acte regroupant trois marqueurs l'antigène HBs, l'anticorps anti-HBc, l'anticorps anti-HBs pour dépister une infection par le VHB), comme rappelé dans



le document de travail et le questionnaire.

- NABM 4119 : La détection-quantification de l'ARN du VHD ne doit pas être limitée à l'indication d'un traitement de l'hépatite D. Elle doit être réalisée en 3<sup>ème</sup> intention chez tout sujet porteur de l'AghBs qui présente, en seconde intention, des anticorps anti-VHD.

Remarque HAS : Voir remarque initiale sur le tableau 1.

- NABM 4124 : La détection quantification de l'ARN du VHC doit être étendue à l'ensemble des indications de diagnostic de l'infection et de suivi, avec ou sans traitement.

Remarque HAS : Voir remarque initiale sur le tableau 1.

- La détermination du génotype du VHC, indispensable en cas de traitement, et qui va l'être encore plus dans le cadre du traitement universel, n'apparaît pas. Elle doit absolument apparaître à la nomenclature.

Remarque HAS : Voir remarque initiale sur le tableau 1 et remarque à la question R1.

- Les tests de résistance du VHC, utiles dans un certain nombre de circonstances répertoriées dans les Recommandations EASL 2016 (et qui le seront très probablement dans les Recommandations de l'AFEF qui devraient être actualisées en janvier 2017), doivent également apparaître à la nomenclature.

Remarque HAS : Le test de résistance ne fait pas partie de la demande de la CNAMTS et ne fait donc pas partie du champ de cette évaluation. A noter que cet examen figure effectivement dans les recommandations de l'EASL de 2016, qui précisent toutefois qu'il s'agit de techniques dites « maison », non encore standardisées, dont les performances varient largement, disponibles uniquement dans un nombre limité de laboratoires et qui ne font pas l'objet d'un consensus ni sur les techniques à utiliser et ni sur l'interprétation des résultats.

Chapitre 1.2: les virus d'hépatites B, C et delta ne sont pas cytopathogènes, les lésions sont liées à la réponse immune.

Remarque HAS : Le rappel dans le chapitre 1.2 des caractéristiques des virus hépatotropes est fondé sur l'ouvrage de référence du collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales servant à la préparation de l'ECN (E.Pilly et ECN-Pilly, versions 2016).

Chapitre 1.3 : les transmissions sexuelle et mère-enfant du VHC sont exceptionnelles et surviennent dans des circonstances très spécifiques (MSM avec pratiques traumatisantes essentiellement pour la transmissions sexuelle). Le texte donne l'impression d'un risque élevé de transmission sexuelle du VHC qui est erroné.

Chapitre 1.3.1 : le chiffre le plus récent de l'OMS est de 240 millions de porteurs du VHB dans le monde.

Chapitre 1.3.2 : le chiffre le plus récent de l'OMS est de 185 millions de personnes infectées par le VHC dans le monde.

Chapitre 1.3.3 : les évaluations les plus récentes estiment le nombre de porteurs du VHD entre 25 et 40 millions.

Réponse HAS : Le chapitre 1.3 de l'argumentaire tient maintenant compte de ces éléments.

Chapitre 1.4.1 : la classification selon l'intensité et l'adéquation de la réponse immune



n'est pas classique et un peu tirée par les cheveux, dans la mesure où ces paramètres intra-hépatiques ne sont pas mesurables. Les hépatites aiguës B sont classées entre asymptomatique et symptomatiques, et entre spontanément résolutive et non résolutive, c'est-à-dire évoluant vers la chronicité (plus de résolutions chez les symptomatiques, mais bien sûr pas de recouvrement absolu de ces deux paramètres). L'incidence de l'évolution vers la chronicité dépend de l'âge à l'acquisition de l'infection et du mode de transmission. La résolution survient dans plus de 95% des cas chez l'adulte. AgHBs est singulier en l'occurrence.

La description des phases de l'infection chronique par le VHB est erronée, on ne décrit d'ailleurs habituellement que 4 phases, la perte de l'antigène HBs et la séroconversion HBs n'étant qu'une particularité évolutive du portage inactif du VHB. Pour une description actualisée exacte des phases de l'infection, se référer à Fourati & Pawlotsky, F1000Research 2016 ;5 :2243.

Remarque HAS : Voir remarque ci-dessus pour le chapitre 1.2

Chapitre 1.4.2 : le VHC n'est absolument pas cytopathogène pour le foie.

Remarque HAS : Voir remarque ci-dessus pour le chapitre 1.2

Tableau 2 : les hépatites fulminantes surviennent dans <1% des cas d'infection par le VHB. Le chiffre de 5% pour le VHD semble aussi très élevé.

Remarque HAS : Voir remarque ci-dessus pour le chapitre 1.2

Chapitre 1.5.1 : préciser « anticorps anti-HBc totaux ou IgG » à chaque fois, sinon mentionner IgM anti-HBc.

Figure 1 : La courbe bleue représente en réalité la cinétique de l'IgM anti-HBc qui doit apparaître comme telle, pas l'AgHBe qui n'a aucun intérêt dans le diagnostic d'une infection aiguë. Le titre doit clairement spécifier qu'il s'agit d'une hépatite aiguë B « spontanément résolutive ».

Figure 2 : la cinétique des IgM anti HBc doit apparaître, ainsi que celles de l'AgHBe et des anticorps anti-HBe. Le titre doit indiquer qu'il s'agit des cinétiques d'une hépatite aiguë non spontanément résolutive, donc évoluant vers la chronicité.

Remarque HAS : Voir remarque ci-dessus pour le chapitre 1.2

Tableau 3 : il est impensable de présenter ce tableau sans les IgM anti-HBc qui permettent de résoudre les interprétations. Voir tout ce que le CNR a écrit comme chapitres de livres, référentiels, etc...

Remarque HAS : Voir remarque ci-dessus pour le chapitre 1.2

Après le tableau 3 : 2000 UI/mL est une charge virale faible, on ne peut donc écrire « charge virale élevée (supérieure à 2000 UI/mL) ». C'est « présence d'ADN du VHB en quantité >2000 » qui est approprié.

Remarque HAS : Cet élément est extrait du rapport de 2014 intitulé « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C » coordonné par le Pr Daniel Dhumaux sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF.

Tableau 4 : il manque la phase de convalescence. La phase chronique est caractérisée par la présence d'Ac anti-HBc totaux, pas d'anti-HBs. La séroconversion HBs est caractérisée aussi par la disparition de l'AgHBs, qu'il faut noter en plus de l'apparition des anticorps anti-HBs.

Tableau 5 : pas clair d'où vient le 1,5 à 3,4 N des transaminases, en pratique les ALAT fluctuent et peuvent être normales pendant de longues périodes. Lorsqu'elles sont élevées, c'est généralement modérément, mais il n'y a pas de limite supérieure. Le terme « primo-infection » est inapproprié, il s'agit de l'hépatite aiguë, les anticorps



pouvant apparaître avant, pendant ou après.

**Remarque HAS :** Voir remarque ci-dessus pour le chapitre 1.2

Chapitre 1.5.3 : la surinfection est également caractérisée par une fréquence élevée de passage à la chronicité du VHD, une maladie hépatique chronique plus grave, un risque plus élevé de cirrhose et de carcinome hépatocellaire.

**Remarque HAS :** Ce point apparaît déjà dans le chapitre 1.4.3.

Chapitre 1.6.1 : dans le bilan biologique initial, le terme « sérologie VHB complète » est vague et doit être développé : quels sont les marqueurs qui doivent être recherchés et vont influencer la décision ?

La perte durable de l'AgHBe ne suffit pas et on attend sous interféron pégylé une séroconversion anti-HBe, c'est-à-dire l'apparition des anticorps anti-HBe suite à la perte de l'AgHBe, sinon, la rechute est assurée. Par ailleurs, le terme « bonne réponse au traitement » n'est pas scientifique et ne veut rien dire.

L'apparition des anticorps anti-HBs ne se conçoit qu'en cas de perte de l'AgHBs. Au contraire de la séroconversion HBe, avec switch systématique des deux marqueurs, la perte de l'AgHBs est un premier endpoint de traitement, qui peut s'arrêter là ou s'accompagner ultérieurement de l'apparition des anticorps anti-HBs qui signent une consolidation de la perte de l'AgHBs. Ceci n'apparaît pas clairement dans le document sous « éléments sur le suivi des patients traités par antiviraux ».

**Remarque HAS :** Le terme de « bonne réponse au traitement » figure et est défini par le rapport français de 2014 intitulé « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C » coordonné par le Pr Daniel Dhumaux sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF.

Pour rappel le document dont il est question, est un argumentaire présentant l'évaluation d'examen de biologie médicale en vue de l'actualisation de la NABM. Le chapitre 1 faisant l'objet des remarques du CNR est le chapitre de contexte se fondant sur des ouvrages de référence d'infectiologie et de biologie médicale. Ils permettent de synthétiser les éléments principaux nécessaires à la compréhension du chapitre de l'évaluation ; il ne s'agissait ni de rédiger un nouvel ouvrage de référence, ni d'émettre des recommandations de prise en charge des hépatites virales.

Tableau 6 : les interférons classiques doivent être retirés du tableau 6. Plus personne n'utilise depuis des années Roferon ou IntronA pour le traitement des hépatites B et il semblerait pour le moins bizarre que la HAS semble les recommander... Ne reste indiqué que l'interféron pégylé.

L'AgHBs devrait faire partie des marqueurs virologiques de suivi du traitement par interféron pégylé.

Pour entecavir et tenofovir, suggérer que la durée du traitement est conditionnée par les marqueurs virologiques est erroné et dangereux. Jusqu'à preuve du contraire, ces deux médicaments doivent être administrés à vie. Les critères d'arrêt ne sont pas codifiés, en cas de séroconversion HBe ou en cas de perte de l'AgHBs et font toujours l'objet d'intenses débats. Et les risques de rechute après l'arrêt sont élevés, en particulier en l'absence d'une longue consolidation. Il doit apparaître que, dans la majorité des cas, en particulier en France où la très grande majorité des malades sont HBe négatifs, il s'agit de traitements à vie. Même s'ils sont toujours sur le marché, telbivudine, adefovir et lamivudine ne sont pas indiqués en première intention et ne continuent à être prescrits exclusivement que chez des sujets qui les prenaient depuis longtemps et ont un ADN du VHB indétectable sous ce traitement, pour ne pas les déstabiliser.

**Remarque HAS :** Voir remarque précédente. Le tableau 6 ne vise pas à présenter les schémas thérapeutiques des molécules utilisées actuellement. Il récence les molécules



ayant une indication dans le traitement du VHB et présente les examens de biologie médicale mentionnés dans leurs RCP, avec des extraits de ces RCP .

Chapitre 1.6.3 : les taux de guérison obtenus aujourd'hui sont >95% si les recommandations de traitement sont correctement suivies. La dernière phrase du premier paragraphe est confuse. En réalité, la guérison virologique s'accompagne de la guérison complète et définitive de la maladie hépatique pour les malades F0 à F3, seuls les cirrhotiques (et certains classés F3 en réalité plus avancés) gardent une maladie hépatique évolutive avec cependant une amélioration histologique franche liée à la guérison (suppression de l'activité nécro-inflammatoire, régression de la fibrose).

Remarque HAS : Voir remarque ci-dessus pour le chapitre 1.2

Le choix du traitement se fait sur le génotype, la présence de cirrhose, mais aussi sur le ou les traitements antérieurs reçus.

Remarque HAS : Ce point était déjà noté dans cette partie.

Les antiviraux du VHC appartiennent en réalité à 4 classes : inhibiteurs de protéase, inhibiteurs de NS5A, analogues de nucléotides, inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase. Les protéines sont structurales ou non structurales, pas « structurelles ».

Remarque HAS : Voir remarque ci-dessus pour le chapitre 1.2

La liste des indications est incomplète et ne reflète pas l'arrêté du mois d'août 2016. Par ailleurs, la notion « d'élargissement » est peu claire car elle ne permet pas d'inclure les patients qui bénéficiaient déjà de l'indication, on a donc l'impression que seuls les malades F2 ont droit au traitement, par exemple... Finalement, l'ouverture annoncée par la ministre au traitement universel, imminente, devra figurer car le document sera alors obsolète.

Remarque de la HAS : Le chapitre 1.6.3 aborde les évolutions récentes de la population éligible au traitement du VHC en se référant aux différents travaux de la HAS (dont celui de novembre 2016) et à l'instruction du ministère de la santé du 28 juillet 2016.

Tableau 7 : préciser en note que la ribavirine ne peut être utilisée qu'en traitement adjuvant de combinaisons d'antiviraux à action directe et n'exerce pas d'activité antivirale propre. La précision concernant la charge virale pour siméprevir en combinaison à interféron et ribavirine est obsolète dans la mesure où plus personne n'utilise cette combinaison depuis longtemps. Il n'y a pas de logique à avoir RVS12 et RVS24 pour certains régimes et seulement RVS12 pour d'autres, tout le monde est d'accord sur le fait que la RVS12 est ce qui compte aujourd'hui.

Mentionner en note que ni sofosbuvir, ni simeprevir, ni daclatasvir ne peuvent être utilisés seuls, ils doivent être combinés à au moins un autre DAA. Dans le chapitre daclatasvir, il n'existe plus aucune indication de mesure de la charge virale au cours du traitement avec les DAAs, pas plus avec le daclatasvir qu'avec un autre. Il n'y a plus de règles d'arrêt. Indiquer clairement que le dasabuvir ne peut s'utiliser qu'en combinaison à ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pour le génotype 1 exclusivement. Grazoprevir/elbasvir et sofosbuvir/velpatasvir sont aujourd'hui approuvés par l'EMA.

Pas certain de l'utilité de faire figurer l'interféron dans ce tableau, la recommandation en France et au-delà étant tout sans interféron.

Remarque HAS : Voir remarque concernant le tableau 6

Chapitre 3.1.1 : la pertinence des guidelines coréennes est pour le moins discutable... Populations complètement différentes, culture médicale très éloignée de la nôtre, rôle prégnant du gouvernement dans les recommandations. De la même façon, les recommandations de la KASL n'ont pas grand chose à faire pour l'hépatite C, tandis que les Recommandations de l'EASL n'apparaissent pas dans la sélection, alors qu'elles ont été publiées et régulièrement actualisées en 2014, 2015 et 2016 et





représentent, dans le monde entier à l'exception des Etats-Unis (qui utilisent les guidelines IDAS/AASLD), la référence en termes de guidelines thérapeutiques.

Remarque de la HAS : Voir remarque en R2

Chapitre 3.1.2 : une fois de plus, le terme « détection-quantification de l'ADN du VHB » s'impose par rapport au terme vague et inexact de « mesure de la charge virale ». En fonction de la question posée, on pourra utiliser indifféremment le terme « détection de l'ADN » dans le contexte du diagnostic ou de l'efficacité plus-moins du traitement, ou « quantification de l'ADN » lorsque la valeur en UI/mL est relevante, dans le contexte de la décision thérapeutique ou du suivi du traitement par exemple.

De nouveau, 2000 UI/mL n'est pas une valeur élevée d'ADN du VHB, c'est une valeur faible quand on pense que certains malades montent à  $10^{13}$ - $10^{15}$  UI/mL...

En ce qui concerne le contrôle sur un deuxième prélèvement, ce n'est pas parce qu'il n'est pas mentionné dans une petite série de guidelines pas forcément toutes d'excellente qualité (litote) et naturellement biaisées par le fait que leur point de focus est essentiellement le traitement, qu'il est nécessairement inutile, voir avis ci-dessus. La même remarque vaut pour la réalisation des IgM anti-HBc dans le contexte de l'hépatite aiguë pour laquelle la nouvelle recommandation ne semble absolument pas pertinente (voir commentaire spécifique ci-dessus).

Le contrôle de l'immunité après vaccination est bien évidemment essentiel chez les sujets à risque d'infection. Le terme de « partenaires sexuels d'une personne infectée par le VHB » est vague et ne couvre pas bien le risque. En effet, dans la plupart des cas, en particulier chez les sujets à partenaires multiples, certains groupes de MSM, etc, les individus ne sont pas au courant du statut VHB du partenaire. Il faut donc élargir ce groupe.

Remarque HAS : La liste est issue de l'avis du rapport du Haut conseil de la santé publique (HCSP) de 2014 intitulé « Vaccination contre l'hépatite B : problématique des non-répondeurs » qui liste les populations cibles d'un contrôle de vaccination. La remarque du CNR a été intégrée dans l'argumentaire (chapitre 3.2 synthèse des réponses des parties prenantes).

Chapitre 3.1.3 : même commentaire, détection-quantification de l'ARN du VHD. Il n'existe plus de tests qualitatifs, donc même les 55 cas de « détection simple de l'ARN du VHD » doivent correspondre à des tests quali-quantifiés réalisés.

Chapitre 3.1.4 : toujours la même confusion, soulignant l'intérêt d'utiliser le terme « détection-quantification de l'ARN du VHC ». Dans le cadre du VHC, car en dehors de la seule indication du traitement par grazoprevir/elbasvir chez les malades de génotype 1a ou 4 (éventuellement aussi pour sofosbuvir-ledipasvir 8 semaines chez les génotypes 1), les tests ARN du VHC sont aujourd'hui utilisés exclusivement pour leur informations qualitative : ARN présent, ARN indétectable.

Le commentaire sur l'adaptation du traitement de l'hépatite C en fonction de la charge virale en cours de traitement est obsolète. On n'utilise plus le suivi en cours de traitement pour prendre des décisions thérapeutiques et les recommandations les plus récentes indiquent clairement que la réalisation de cet examen au cours du traitement ou à son arrêt n'a aucun intérêt, la réponse finale étant donnée au moment de la RVS12.

De la même façon, dire que « la mesure répétée de la charge virale » permet d'évaluer la guérison de l'hépatite aiguë C est impropre et imprécis, c'est en fait la recherche répétée de la présence d'ARN viral qui permet ce diagnostic. Sa quantification permet éventuellement de prédire sa disparition.

Remarque HAS : Voir remarques en A et les éléments mentionnés dans ces chapitres sont extraits des recommandations analysées.



La liste des documents exclus de l'analyse, supposés ne pas répondre aux critères de sélection, est d'un ridicule absolu, puisque finalement sont exclus les documents les plus pertinents pour la discussion, à savoir les guidelines européennes, asiatiques, américaines, italiennes, britanniques, canadiennes, etc... Cela explique sans doute la qualité médiocre du document et la pauvreté des justifications apportées.

Remarque HAS : Voir remarque en R2

La HAS vous remercie pour le temps que vous avez consacré à relire son document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

## Annexe 6. Sollicitation et réponse de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)



LE DIRECTEUR

Agence nationale de sécurité du médicament et  
des produits de santé (ANSM)  
Le Directeur général  
**Monsieur le Dr Dominique MARTIN**  
143/147, boulevard Anatole France  
93285 SAINT-DENIS CEDEX

Saint-Denis, le **26 OCT. 2016**

Nos réf : DEMESP/DIR/ChB/MMS/DJD/SD/16.0038

Objet : Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés pour rechercher l'AgHBs et les Ac anti-VHC

Dossier suivi par : Jean-Charles LAFAT

Monsieur le Directeur général,

Suite à une demande de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés et en vue d'une actualisation de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), la HAS évalue actuellement les examens de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D.

Dans le cadre de cette évaluation, se pose la question de la pertinence du contrôle sur un deuxième prélèvement après un résultat positif sur un premier prélèvement en utilisant la même technique, de la recherche de l'AgHBs et des Ac anti-VHC.

En effet, actuellement, la NABM prévoit ce contrôle pour le diagnostic de :

- l'hépatite B : « en cas d'AgHBs positif sur un premier prélèvement, il faut refaire le test sur un deuxième prélèvement » ;
- l'hépatite C : « contrôle sérologique par une technique EIA ou non, utilisant un réactif différent de celui utilisé pour le dépistage. Ce contrôle s'impose au biologiste quand le test de dépistage est positif ou douteux. Il doit être réalisé sur un deuxième prélèvement, différent de celui qui a servi au test de dépistage ».

Au cours de son évaluation, la HAS a d'ores et déjà identifié les points suivants :

- à l'international, les recommandations de bonne pratique récentes ne mentionnent pas de contrôle sur un deuxième prélèvement de ces deux examens (AgHBs ou Ac anti-VHC) lorsque leur résultat est positif sur un premier prélèvement ;
- ce contrôle figure dans les recommandations françaises actuelles ; cette présence semble avoir été reconduite depuis des recommandations anciennes (2001 et 1996) sur avis d'experts et sans analyse d'éventuelles nouvelles données (le fondement de ces recommandations anciennes n'étant lui-même pas précisé dans les documents de l'époque) ;

Secrétariat : Nathalie Busche/Isabelle Luis  
[n.busche@has-sante.fr](mailto:n.busche@has-sante.fr) – [iluis@has-sante.fr](mailto:iluis@has-sante.fr) - Tél. : +33(0) 1 55 93 70 11/12 - Fax. : +33(0) 1 55 93 74 06  
5 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX -  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) - N° SIRET : 110 000 445 00020 - code APE : 8411 Z

- une analyse juridique, comprenant une interrogation de la Direction générale de la santé, n'a pas permis d'identifier de bases réglementaires ;
- à ce stade, aucune utilité clinique n'a été identifiée.

A noter que ce questionnement ne porte pas sur la réalisation d'un deuxième prélèvement suite à un résultat sérologique positif ; ce deuxième prélèvement servant en effet à rechercher les IgM anti-HBc et à mesurer la charge virale (pour le VHB et le VHC).

Pour compléter les données prises en compte lors de son évaluation, la HAS aimerait savoir si l'ANSM peut lui fournir des données servant à éclairer sa décision, notamment en répondant aux deux questions suivantes :

1. Les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés actuellement pour rechercher l'AgHBs ou les Ac anti-VHC présentent-ils des particularités techniques par rapport aux autres dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés en sérologie virale, expliquant la nécessité en cas de résultat positif d'être répété sur un deuxième prélèvement (faible performance diagnostique, risque important de faux positif...) ?
2. Ces dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* font-ils l'objet de signalements de réactovigilance pouvant expliquer la nécessité de cette répétition ?

Je vous remercie par avance pour la contribution de l'ANSM (une réponse avant le 14 novembre nous obligerait) et mes services restent à la disposition de l'ANSM pour tout renseignement complémentaire.

Par ailleurs, cette lettre est pour moi l'occasion de remercier les personnes de l'ANSM en charge des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de la très bonne collaboration qu'elles entretiennent avec la HAS.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur général, l'assurance de ma considération distinguée.

**Dominique MAIGNE**  
*signé*



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction des Dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques

Equipe produits Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Dossier suivi par Gaëlle Le Brun/Marianne Deschênes

Tél. : +33 (0)1 55 87 37 38/43 34

Fax : +33 (0)1 55 87 42 90

E-mail : gaelle.lebrun@ansm.sante.fr/marianne.descheneas@ansm.sante.fr

N/Réf. : GLB/MDIL/2016110800184

Haute Autorité de santé

Le Directeur

Monsieur Dominique MAIGNE

5, avenue du Stade de France

93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Saint-Denis, le 15 NOV. 2016

**Objet** : Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro utilisés pour rechercher l'Ag HBs et les Ac anti-VHC

**V/Ref** : DEMESP/DIR/ChB/MMS/DJD/SD/16.0038

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez adressé le 26 octobre 2016 le courrier référencé ci-dessus, concernant l'évaluation par la HAS des examens de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D, en vue d'une actualisation de la Nomenclature des actes de biologie médicale.

Dans le cadre de cette évaluation, vos services s'interrogent plus particulièrement sur la pertinence du contrôle de la recherche de l'Ag HBs et des anticorps anti-VHC sur un deuxième prélèvement, après un résultat positif sur un premier prélèvement en utilisant la même technique.

Vous précisez que les recommandations internationales récentes ne mentionnent pas ce contrôle sur un deuxième prélèvement, et que les recommandations françaises à cet égard sont anciennes, sans rationnel précisément identifié. Par ailleurs, vos services n'ont mis en évidence aucune base juridique ni aucune utilité clinique à un tel contrôle.

Dans ce contexte, vous souhaitez que l'ANSM fournisse deux types de données susceptibles d'éclairer votre décision.

- 1- Tout d'abord, vous me demandez si les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) utilisés pour rechercher l'Ag HBs ou les anticorps anti-VHC présentent des particularités techniques par rapport aux autres DMDIV utilisés en sérologie virale expliquant la nécessité en cas de résultat positif de répéter la recherche sur un deuxième prélèvement avec la même technique.

A notre connaissance, ces DMDIV ne présentent pas de particularités techniques notables qui nécessiteraient que des contrôles du résultat obtenu sur le prélèvement initial soient réalisés sur un deuxième prélèvement.

Par ailleurs, sur le plan réglementaire, je vous informe que ces dispositifs doivent être marqués CE au titre de la directive 98/79/CE relative aux DMDIV préalablement à leur mise sur le marché. Pour cette catégorie de dispositifs, qui font partie de l'annexe II liste A de la directive précitée, cela implique, d'une part le respect des exigences essentielles de la directive, applicables à l'ensemble des DMDIV, et d'autre part, le respect d'exigences spécifiques portant sur la méthodologie d'évaluation des dispositifs et sur les critères de performances à atteindre en termes de sensibilité et de spécificité. Ces exigences spécifiques appelées spécifications techniques communes s'imposent, notamment, aux DMDIV utilisés pour le VHB et le VHC, y

compris donc les réactifs de recherche de l'Ag HBs ou des anticorps anti-VHC, qui doivent montrer notamment une spécificité d'au moins 99,5%. Le respect de ces exigences est vérifié par un organisme notifié avant que DMDIV ne soit marqué CE.

Plus précisément, après examen de plusieurs notices de réactifs de détection de l'Ag HBs et des anticorps anti-VHC, les fabricants mentionnent qu'un contrôle peut être réalisé par les laboratoires en cas de résultat douteux ou positif, mais il n'est pas indiqué que ce retest doit être effectué sur un deuxième prélèvement.

- 2- Vous me demandez également si ces DMDIV font l'objet de signalements de réactovigilance pouvant expliquer la nécessité de cette répétition.

Je vous précise que mes services ont réalisé une extraction à partir de la base de données de réactovigilance des signalements survenus entre 2010 et 2016.

Les informations relevées ne permettant pas de conclure que le niveau de signalements concernant des résultats faussement positifs est suffisamment élevé pour justifier de retester les patients en raison d'un défaut de performance sur un deuxième prélèvement.

Enfin, il faut souligner que les résultats de l'opération de Contrôle national de qualité réalisée auprès des laboratoires en 2015 avec des échantillons positifs en Ag HBs et en anticorps anti-VHC n'ont pas montré de problème particulier dans la détection de la positivité pour l'ensemble des réactifs.

Mes services restent à la disposition de la HAS pour tout renseignement complémentaire.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'assurance de ma considération distinguée.

**François HERBERT**  
Directeur général adjoint  
*signé*

Copies :  
PJ :

## Références

1. 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/upload/docs/application/pdf/2011-05/strategies\\_de\\_depistage\\_biologique\\_des\\_hepatites\\_virales\\_b\\_et\\_c\\_-\\_argumentaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c_-_argumentaire.pdf)
2. Haute Autorité de Santé. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D. Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
3. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Actes de biologie médicale. BIOLAM 2013-2015 [En ligne] 2016. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-de-biologie-medicale/biolam-2013-2015.php>
4. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Pulcini C, Rapp C, Tattevin P. ECN Pilly 2016. Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2016.
5. Organisation mondiale de la santé. Hépatite B. Aide-mémoire n°204 [En ligne] 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr/>
6. 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)
7. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Rapp C, Pulcini C, Tattevin P. E. Pilly 2016. Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2016.
8. Santé publique France, Czernichow P, Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos JC, *et al.* Hépatites B et C, données épidémiologiques récentes. Numéro thématique. Bull Epidémiol Hebdo 2016;(13-14).
9. 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.
10. 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.
11. Organisation mondiale de la santé. Hépatite C. Aide-mémoire n°164 [En ligne] 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/>
12. Dhumeaux D, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Conseil national du sida et des hépatites virales, Association française pour l'étude du foie, Ministère des affaires sociales et de la santé. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Montrouge: EDP Sciences; 2016. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf)
13. Organisation mondiale de la santé. Hépatite D. Aide-mémoire [En ligne] 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/hepatitis-d/fr/>
14. 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 le 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\\_Hepatitis\\_2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf)
15. Société française de microbiologie, Société française de mycologie médicale, Société française de parasitologie. Rémic 5.2. Référentiel en microbiologie médicale. Paris: SFM; 2015.
16. Bourdon C. Dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C : adaptation et évaluation d'un test sérologique combiné sur prélèvement de sang capillaire et prélèvement oral [thèse]. Grenoble: Faculté de pharmacie; 2011. <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00705973/document>
17. Haute Autorité de Santé. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Recommandation en santé publique. Synthèse. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/strategies\\_de\\_depistage\\_biologique\\_des\\_hepatites\\_virales\\_b\\_et\\_c\\_-\\_synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c_-_synthese.pdf)
18. Haute Autorité de Santé. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/recommandatin\\_place\\_des\\_tests\\_rapides\\_dorientati\\_on\\_diagnostique\\_trod\\_dans\\_la\\_strategie\\_de\\_depistage\\_de\\_lhepatite\\_b.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/recommandatin_place_des_tests_rapides_dorientati_on_diagnostique_trod_dans_la_strategie_de_depistage_de_lhepatite_b.pdf)
19. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Recommandation du Collège. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite\\_c\\_prise\\_en\\_charge\\_anti\\_viraux\\_aad.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf)
20. Haute Autorité de Santé. Antiviraux d'action directe. Avis de la Commission de la transparence du 8 juin 2016. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/aad\\_avis\\_25052016\\_ct\\_25052016.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/aad_avis_25052016_ct_25052016.pdf)
21. Direction générale de l'offre de soins. Instruction n°DGOS/PF2/DGS/SP2/PP2/DSS/1C/2016/246 du 28

juillet 2016 relative à l'organisation de la prise en charge de l'hépatite C par les nouveaux antiviraux d'action directe (NAAD). Bulletin Officiel 2016;2016-9.

22. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Elargissement du périmètre de remboursement. Recommandation du Collège. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/recommandation\\_college\\_hepatite\\_c.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/recommandation_college_hepatite_c.pdf)

23. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Dessauce C, Rudant J, Expert A, Barthélemy P, Cadier B. Les antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l'hépatite C : retour sur 18 mois de prise en charge par l'Assurance Maladie. Points de repère 2016;(44).

24. Haute Autorité de Santé. INCIVO 375 mg, comprimé pelliculé. 4 flacons avec fermeture de sécurité enfant de 42 comprimés (CIP : 34009 217 378 5 1). 1 flacon avec fermeture de sécurité enfant de 42 comprimés (CIP : 34009 219 249 8 5). Avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13275\\_INCIVO\\_REEV\\_RCP\\_Avis2\\_CT13275.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13275_INCIVO_REEV_RCP_Avis2_CT13275.pdf)

25. Haute Autorité de Santé. VICTRELIS 200 mg, gélule. Boîte de 336 gélules (CIP : 34009 419 467 9 0). Avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13126\\_VICTRELIS\\_REEV\\_Avis2\\_CT13126.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13126_VICTRELIS_REEV_Avis2_CT13126.pdf)

26. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: ANAES; 2000. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>

27. The AGREE Next Steps Research Consortium. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (Grille Agree II). Update 2013. London: The AGREE Research Trust; 2013. [http://www.agreertrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_French.pdf](http://www.agreertrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_French.pdf)

28. Haut conseil de la santé publique. Vaccination contre l'hépatite B : problématique des non-répondeurs. Paris: HCSP; 2014. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef r=475>

29. Association française pour l'étude du foie, Société de pathologie infectieuse de langue française. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. Paris: AFEF; 2016. [http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recommandations\\_AFEF\\_HepatitisC\\_Final-02-2016.pdf](http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recommandations_AFEF_HepatitisC_Final-02-2016.pdf)

30. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016 [prépublication en ligne]. J Hepatol 2016.

31. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO; 2015. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf)

32. National Clinical Guideline Centre, Royal College of Physicians, Royal College of Nursing, Royal College of General Practitioners, The Royal College of Surgeons of England. Hepatitis B (chronic). Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. Clinical guideline. Methods, evidence and recommendations. London: NCGC; 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165/evidence/full-guideline-190175005>

33. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. Clin Mol Hepatol 2016;22(1):18-75.

34. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57(1):167-85.

35. European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, *et al.* Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Hepatol 2013;59(4):814-29.

36. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology 2015;62(3):932-54.

37. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Geneva: WHO; 2016. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf)

38. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. Clin Mol Hepatol 2016;22(1):76-139.

39. Ministère des affaires sociales et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2016. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_2016.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf)

40. Haut conseil de la santé publique. Avis du 7 novembre 2014 relatif à la problématique des non-répondeurs dans le cadre de la vaccination contre l'hépatite B. Paris: HCSP; 2014. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef r=475>

41. 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/Hepatitis\\_virales\\_recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Hepatitis_virales_recos.pdf)



42. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Diagnostic biologique des hépatites virales. Concours méd 1996;118(Suppl 39):3-22.

43. 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:10572.

## Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Janvier 2017
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Objectif(s)	L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence des propositions de modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et de recenser les indications des actes indiqués dans le diagnostic et le suivi des hépatites virales B, C et D.
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.3.1
Demandeur	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	Cf. Chapitre 3.2
Recherche documentaire	De janvier 2016 à mai 2016, veille novembre 2016 (stratégie de recherche documentaire décrite au chapitre 2.2.1) Réalisée par Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : janvier 2017
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d'accompagnement	Avis HAS (janvier 2017) disponibles sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)