



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE

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

Date de validation par le collège : mai 2014

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

Haute Autorité de Santé
Service documentation – Information des publics
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Introduction.....	5
1. Méthode.....	7
1.1 Saisine initiale.....	7
1.1.1 Demandeur et intitulé	7
1.1.2 Objectif du demandeur	7
1.1.3 Enjeux de la demande.....	7
1.1.4 Impact.....	7
1.2 Cadrage du sujet	7
1.3 Objectifs.....	8
1.4 Champs exclus de l'évaluation.....	8
1.5 Enjeux.....	8
1.6 Méthode de travail	9
1.6.1 Recherche documentaire	9
1.6.2 Groupe de travail	10
1.7 Gestion des conflits d'intérêts	10
1.8 Experts extérieurs auditionnés	10
2. Contexte	11
2.1 Contexte scientifique : histoire naturelle de la maladie et épidémiologie	11
2.1.1 Nature du virus et mode de transmission	11
2.1.2 Histoire naturelle de la maladie	11
2.1.3 Epidémiologie	12
2.2 Contexte politique et législatif encadrant la politique de santé en matière de dépistage de l'hépatite C.....	18
2.2.1 Objectifs de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004	18
2.2.2 Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012.....	18
2.2.3 Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG), Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) et Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA).....	18
2.2.4 Spécifications techniques communes (STC) européennes en vigueur concernant les tests de diagnostic	19
2.2.5 Cadre législatif des tests rapides d'orientation diagnostique en France	19
2.3 Etat des lieux du dépistage de l'hépatite C en France	23
2.3.1 Recommandations françaises	23
2.3.2 Pratiques de dépistage.....	25
3. Stratégie de dépistage de l'hépatite C : la place des tests rapides d'orientation diagnostique	29
3.1 Recommandations existantes	29
3.1.1 Recommandations de la <i>Food and Drug Administration</i> (FDA)	29
3.1.2 Recommandations des <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC)	29
3.1.3 Recommandations du <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	32
3.2 Performances diagnostiques des tests rapides d'orientation diagnostique disponibles en France.....	33
3.2.1 Principales sources de données.....	34
3.2.2 Performances affichées par les fabricants	34
3.2.3 Performances mesurées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.....	42
3.2.4 Performances mesurées par l'étude du Centre national de référence des hépatites B, C et delta	43
3.2.5 Performances issues de la revue de la littérature	45
3.2.5.1 Description des études retenues.....	45
3.2.5.2 Performances globales	45
3.2.5.3 Méta-analyse.....	48

3.2.6 Synthèse.....	49
3.3 Efficacité clinique des tests rapides d'orientation diagnostique VHC	51
3.4 Etude coût-efficacité	53
3.5 Analyse des pratiques des tests rapides d'orientation diagnostique VHC	54
3.5.1 Expérimentations à l'étranger	54
3.5.2 Expérimentations françaises	55
4. Conclusions et avis du groupe de travail.....	58
4.1 Evaluation des performances des tests	58
4.1.1 Conclusions sur les performances des TROD	58
4.1.2 Proposition d'un algorithme de dépistage par le groupe de travail.....	60
4.2 Populations ciblées.....	64
4.3 Estimation des coûts de mise à disposition	68
4.4 Articulation avec la réglementation actuelle.....	70
4.5 Conditions de mise à disposition.....	71
4.5.1 Modalités d'utilisation de ces tests	71
4.5.2 Habilitation des structures de prévention ou associations impliquées	73
4.5.3 Formation des professionnels et acteurs aptes à utiliser ces tests	73
4.5.4 Conditions de restitution des résultats et d'accompagnement des personnes dans l'initiation d'une prise en charge	74
4.6 Perspectives soulevées par le groupe de travail	75
5. Recommandations de la HAS	77
6. Perspectives.....	82
Listes des tableaux et figures	83
Abréviations	84
Annexe 1. Références	85
Annexe 2. Participants	93
Annexe 3. Recherche documentaire.....	95

Introduction

Des progrès majeurs dans le diagnostic et la prise en charge de l'hépatite C sont survenus ces vingt dernières années, et plus particulièrement très récemment, avec des progrès thérapeutiques importants grâce au développement des stratégies antivirales ciblées contre la réplication du virus de l'hépatite C (VHC) (inhibiteurs de protéase inclus dans une trithérapie à base d'interféron pegylé alpha-2a ou -2b et de ribavirine) permettant aujourd'hui la guérison dans plus de 70 % des cas. L'arrivée prochaine de nouvelles trithérapies incluant des inhibiteurs spécifiques du virus de l'hépatite C (inhibiteurs de la protéase de deuxième génération, inhibiteurs de la polymérase, inhibiteurs de NS5A) va modifier profondément la prise en charge des malades atteints d'hépatite C.

De par leur intérêt individuel et collectif, de tels progrès thérapeutiques justifient un renforcement du dépistage, notamment parmi les populations les plus exposées.

Ces perspectives permettent d'envisager une baisse de la prévalence puis des complications associées à l'hépatite C (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, décès d'origine hépatique).

Néanmoins, l'hépatite C demeure à ce jour un enjeu majeur de santé publique compte tenu :

- De la fréquence de l'hépatite C chronique en France, concernant environ 232 000 personnes (IC95 % : 168 000 - 297 000) et responsable d'environ 2 700 décès par an ;
- De la méconnaissance par la moitié de ces personnes de leur statut d'infection chronique ;
- De la proportion non négligeable (de l'ordre de 10 %) des personnes présentant une forme avancée de la maladie au moment du diagnostic.

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

L'arrivée de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) du VHC disposant du marquage CE sur le marché français serait donc susceptible de permettre une augmentation de l'offre et de l'accès au dépistage, notamment pour des populations éloignées des structures habituelles de dépistage, en particulier les usagers de drogues.

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

La saisine initiale adressée à la Haute Autorité de Santé en 2011, et inscrite dans le cadre de son programme de travail pour l'année 2012, était la suivante : « Stratégie d'utilisation des tests de diagnostic rapides pour l'accès au dépistage des hépatites C ». Elle s'inscrivait dans le cadre du Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 en référence à l'action de l'axe 5, objectif 3, action 1 : « Evaluation de la qualité des tests de dépistage des hépatites à partir de prélèvements non veineux » (1).

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

L'analyse de cette demande réalisée dans la phase de cadrage a permis d'apprécier la pertinence de l'évaluation au moment de sa réalisation et sa faisabilité (2).

Elle a montré l'importance de la problématique soulevée compte tenu de la proportion importante de personnes ignorant leur statut sérologique vis-à-vis de l'infection, de l'existence de publics éloignés des structures de dépistage et particulièrement exposés à l'infection par le VHC, notamment les usagers de drogues ou les personnes migrantes, des similitudes existant avec le dépistage du VIH, mais elle a également mis en évidence des limites à l'évaluation : un marché des TROD VHC

non stabilisé avec un petit nombre de tests disponibles en France, une étude indépendante des fabricants sur les performances diagnostiques sur les matrices biologiques d'intérêt incluant sang total et salive en cours de réalisation (étude du Centre national de référence des hépatites B, C et delta, Hôpital Henri-Mondor, Créteil, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris AP-HP), prérequis indispensable à cette évaluation.

Les objectifs de l'évaluation ont été précisés :

- Evaluer les performances diagnostiques des TROD VHC ainsi que leur fiabilité, afin de définir leur place dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C ;
- Décrire les caractéristiques et déterminer la taille de la population cible des TROD VHC et de la population rejointe ;
- Estimer les coûts de la mise à disposition de ces tests dans cette population cible ;
- Décrire les conditions d'utilisation des TROD dans les structures accueillant le public ciblé.

Le présent rapport d'évaluation a été mis en œuvre à partir :

- d'une revue systématique de la littérature relative aux performances des tests disposant d'un marquage CE et disponibles en France, aux recommandations internationales sur les tests rapides VHC et aux éventuelles pratiques, retours d'expérience sur l'utilisation des tests rapides VHC ou à défaut des tests rapides VIH (virus de l'immunodéficience humaine) ;
- de l'avis et l'expérience de professionnels de santé, de professionnels du secteur sanitaire et social, de psychologues et spécialistes de la question de l'annonce et de l'accompagnement d'une maladie chronique et de représentants des associations de patients.

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

1. Méthode

1.1 Saisine initiale

1.1.1 Demandeur et intitulé

Le sujet a été inscrit au programme de travail 2012 suite à deux saisines de la DGS, bureau du risque infectieux en 2010 et 2011, ainsi qu'une lettre du Ministre chargé de la Santé en février 2011.

L'intitulé de la demande est le suivant : « Stratégie d'utilisation des tests de diagnostic rapides pour l'accès au dépistage des hépatites C ».

1.1.2 Objectif du demandeur

L'objectif de la DGS est de définir la place des tests rapides dans la stratégie actuelle de dépistage de l'hépatite C, ainsi que d'identifier les publics susceptibles d'en bénéficier, définir les acteurs aptes à utiliser ces tests et l'articulation avec la réglementation actuelle.

1.1.3 Enjeux de la demande

Les deux principaux enjeux de ces tests rapides identifiés par la DGS concernent :

- les pratiques des professionnels qui pourraient proposer un dépistage à des patients éloignés des structures traditionnelles de dépistage (Centre de dépistage anonyme et gratuit - CDAG, laboratoires d'analyse médicale), mais ayant un contact avec des professionnels dans des structures telles que les Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction de risques pour usagers de drogues (CAARUD), ou les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) et le médecin traitant. De plus, ces personnes ayant potentiellement un capital veineux inexistant perdent actuellement une occasion de se faire dépister ;
- l'accès pour les personnes à risque à un dépistage de proximité évitant de les perdre de vue grâce au résultat rapidement obtenu. Ces tests pourraient faciliter la proposition de prise en charge médicale des personnes infectées.

1.1.4 Impact

L'impact attendu selon la DGS est :

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

1.2 Cadrage du sujet

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

Une note de cadrage détaillée a été validée en mars 2013 à la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP) et au Collège de la HAS en mai 2013, et mise en ligne sur le site de la HAS le 15 juillet 2013 (2) (www.has-sante.fr).

1.3 Objectifs

Conformément à la note de cadrage, les objectifs de la recommandation en santé publique « Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C » sont les suivants :

- Evaluer les performances diagnostiques des TROD VHC ainsi que leur fiabilité afin de définir leur place dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C ;
- Décrire les caractéristiques et déterminer la taille de la population cible des TROD VHC et de la population rejointe ;
- Estimer les coûts de la mise à disposition de ces tests dans cette population cible ;
- Décrire les conditions d'utilisation des TROD dans les structures accueillant le public ciblé.

1.4 Champs exclus de l'évaluation

L'ensemble des critères d'évaluation de la pertinence du dépistage (3) de l'hépatite C chez les personnes à risque ne sera pas réévalué, en particulier :

- l'efficacité du dépistage individuel ciblé et son efficience (4) ;
- les modalités d'organisation du dépistage (individuel ciblé) ;
- la définition des personnes à risque d'infection par le VHC qui sont déjà identifiées.

1.5 Enjeux

L'évolution du contexte épidémiologique de l'infection par le VHC a mis en évidence certaines insuffisances du dispositif actuel de dépistage ciblé sur les populations à risque d'hépatite C.

Alors que l'activité de dépistage de l'hépatite C en France est importante et en constante augmentation, il persiste pourtant un retard au dépistage. Ce retard au dépistage se reflète à la fois dans la proportion encore importante de personnes infectées méconnaissant leur statut d'infection chronique, de l'ordre de 50 %, ou encore dans la proportion non négligeable (de l'ordre de 10 %) de personnes présentant une forme avancée de la maladie (cirrhose ou carcinome hépatocellulaire) au moment du diagnostic.

Si les enquêtes disponibles permettent d'approcher les modes de recours au dépistage en population générale et dans certaines populations spécifiques, elles ne fournissent pas de description précise des sous-populations mal rejointes par le dispositif actuel de dépistage. Cet état de fait constitue une difficulté importante dans le cadre de la réflexion sur l'évolution des stratégies de dépistage de l'infection par le VHC, et notamment sur la place des TROD.

Le renforcement du dépistage ciblé de l'hépatite C est d'autant plus nécessaire que des progrès majeurs dans le diagnostic et la prise en charge des hépatites C sont survenus ces dernières années, permettant aujourd'hui la guérison dans plus de 70 % des cas. L'arrivée prochaine de nouvelles trithérapies incluant des antiviraux à action directe (inhibiteurs de la protéase de deuxième génération, inhibiteurs de la polymérase, inhibiteurs de NS5A) va également modifier profondément la prise en charge des malades atteints d'hépatite C.

Le dépistage de l'infection VHC constitue donc la première étape vers l'amélioration de l'état de santé des personnes infectées.

Le renforcement de l'accès au dépistage doit conduire à une meilleure connaissance du statut sérologique et toujours s'accompagner de messages de prévention et d'informations sur les facteurs de risque et sur le suivi médical associé. Il doit aussi faciliter l'accès aux soins et l'orientation vers un traitement efficace et adapté permettant ainsi une réduction des complications associées au VHC et une réduction du réservoir des personnes susceptibles de transmettre le virus.

L'arrivée de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) du VHC disposant du marquage CE sur le marché français serait donc susceptible de permettre une augmentation de l'offre et de

l'accès au dépistage précoce, notamment pour des populations éloignées des structures habituelles de dépistage, en particulier les usagers de drogues et les personnes migrantes.

Leur facilité d'utilisation pourrait permettre la réalisation de ces tests dans des structures décentralisées au plus près de la population cible, et éventuellement par des professionnels non médecins.

La rapidité d'obtention des résultats pourrait également permettre de diminuer le taux de non récupération des résultats par les patients. Dès lors que leurs performances sont confirmées, le recours aux TROD pourrait ainsi faciliter l'accès au dépistage en réduisant les barrières matérielles et psychologiques et ainsi améliorer l'acceptabilité du dépistage.

Cependant, l'utilisation des TROD soulève un certain nombre de questions, en particulier d'ordre organisationnel. Elle nécessite notamment de s'interroger sur les populations cibles, les structures adaptées, les personnes qualifiées pour réaliser ces tests et les exigences en termes de formation, l'assurance qualité ou le format du « *counseling* » ou entretien d'information-conseil personnalisé.

Enfin, de nouveaux modes de prélèvements sont apparus : prélèvement salivaire, prélèvement par goutte de sang, laissant entrevoir la possibilité de rejoindre plus facilement certaines populations.

1.6 Méthode de travail

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

1.6.1 Recherche documentaire

► Bases de données bibliographiques

Les bases de données suivantes ont été consultées :

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

► Autres sources

Par ailleurs, ont également été consultés :

- les sites d'organismes français et étrangers regroupant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique (cf. liste en annexe 3) ;
- les sites internet des organismes, institutions et sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (cf. liste en annexe 3) ;
- la bibliographie des articles et documents consultés.

► Stratégie de recherche et de sélection

La stratégie documentaire couvre la période janvier 2005 / décembre 2013. Ont été recherchés les recommandations concernant l'hépatite C, les rapports d'évaluation technologique concernant le dépistage de l'hépatite C et en particulier les TROD, l'ensemble des études portant sur les TROD commercialisés en France, quels que soient leur design et leur méthodologie, les études portant d'une façon plus générale sur les tests de dépistage rapide de l'hépatite C, ainsi que les études de pratiques du dépistage. Seules les publications en langue française, anglaise, italienne et espagnole ont été recherchées.

L'annexe 3 présente, dans un tableau, les différentes étapes de la recherche documentaire dans les bases de données bibliographiques Medline et Pascal et indique la liste des sites internet consultés pour cette étude.

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

- seules les études concernant les TROD de l'infection VHC commercialisés en France ont été retenues ;
- seules les recommandations mentionnant les TROD de l'infection VHC ou les nouveaux modes de prélèvement pour le dépistage de l'hépatite C et jugées pertinentes par rapport à la question ont été retenues ;
- seules les évaluations technologiques concernant les TROD commercialisés en France ont été retenues ;
- seules les études de pratiques portant sur les TROD de l'infection VHC ou sur les nouveaux modes de prélèvement pour le dépistage de l'hépatite C et jugées pertinentes par rapport à la question ont été retenues.

1.6.2 Groupe de travail

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

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

Des appels à candidatures individuels ont également été réalisés.

La composition du groupe de travail est présentée en annexe 2.

1.7 Gestion des conflits d'intérêts

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

Les conflits d'intérêts déclarés par les experts pressentis pour participer au groupe de travail ont fait l'objet d'une analyse par les membres du bureau de la CEESP, conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en juillet 2013 (5).

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

1.8 Experts extérieurs auditionnés

Le Dr S. Chevaliez, virologue au sein du Centre national de référence des hépatites B, C et delta, a présenté au groupe de travail les résultats définitifs de l'étude sur les performances des TROD réalisée au Centre national de référence des hépatites B, C et delta.

M. J. Volant, chargé de mission au sein de l'association Fédération SOS Hépatites, a présenté au groupe de travail les résultats préliminaires de l'étude menée par l'association portant sur l'expérience du dépistage médicalisé du VIH et du VHC par TROD auprès d'usagers de drogues dans les CSAPA et CAARUD.

Mme N. Reydellet, chef de service au sein de l'association Le Kiosque Infos Sida & Toxicomanie, a présenté les résultats définitifs de l'expérience d'utilisation des TROD au checkpoint du Marais et du projet d'étude CUBE, réalisée sous l'égide de l'ANRS, dont l'objectif est notamment d'évaluer l'acceptabilité d'une offre globale de dépistage rapide VIH/VHC/VHB en milieu associatif.

2. Contexte

2.1 Contexte scientifique : histoire naturelle de la maladie et épidémiologie

2.1.1 Nature du virus et mode de transmission

Le virus de l'hépatite C est un Flavivirus dont le génome est constitué d'un acide ribonucléique ou ARN monobrin positif et qui se caractérise par une cinétique de réplication rapide et une forte variabilité génétique. Il existe 6 génotypes principaux et une centaine de sous-types du VHC. Un même patient peut héberger plusieurs variants apparus au cours de la réplication virale initiale ou secondairement acquis (6).

Le VHC est essentiellement transmis par le sang (7). La transmission par voie sexuelle du VHC est extrêmement faible chez les couples hétérosexuels stables (moins d'un cas de transmission pour 10 000 contacts sexuels) et peut être augmentée en cas de multi-partenariat sexuel ou de comportement sexuel à risque d'infection ou encore en cas de co-infection avec le VIH (8, 9). La transmission materno-fœtale est rare (<5 %) mais possible : elle est plus élevée en cas de co-infection avec le VIH et dépend du niveau de charge virale chez la mère (10).

L'hépatite C post-transfusionnelle est devenue extrêmement rare en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord, grâce à la mise en œuvre de la sélection des donneurs et des dépistages des dons de sang et des dons d'organes au début des années 90. En France, ce risque est extrêmement faible, puisqu'entre 2003 et 2011, seules 2 contaminations par le VHC ont été rapportées sur un nombre moyen de près 280 000 dons réalisés annuellement sur la même période (11).

La plupart des nouveaux sujets sont aujourd'hui infectés par usage de drogues par voie intraveineuse. La transmission peut se faire par partage de seringues et petit matériel (seringue, cuillère, filtre, eau) (12). Malgré une politique de réduction des risques mise en place dans le milieu des années 1990 (libéralisation de la vente de seringues en pharmacie, programme d'échange des seringues, traitement substitutif des opiacés), il reste le principal mode de transmission du VHC en France aujourd'hui (13).

2.1.2 Histoire naturelle de la maladie

L'hépatite C est le plus souvent asymptomatique au stade aigu comme au stade chronique jusqu'à un stade avancé de la maladie hépatique (7, 12, 14, 15).

L'infection aiguë survient après une incubation moyenne de 7 semaines (2 semaines à 6 mois). Elle est le plus souvent asymptomatique (environ 90 % des infections aiguës). Lorsqu'il existe des symptômes, les plus courants sont la fatigue et l'ictère. L'hépatite aiguë sévère est rare (existence controversée de l'hépatite C aiguë fulminante).

L'infection devient chronique dans 50 % à 90 % des cas, selon les études.

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

2.1.3 Epidémiologie

Les données épidémiologiques sont issues principalement de l'enquête de prévalence des hépatites B et C réalisée en 2004 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en partenariat avec la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnam-ts) et le Centre technique d'appui et de formation des Centres d'examen de santé (Cetaf) et de deux numéros thématiques du bulletin épidémiologique hebdomadaire consacrés l'un aux connaissances, perceptions et attitudes vis-à-vis des hépatites virales B et C en France, et l'autre à la surveillance et à la prévention des hépatites B et C, publiés respectivement en juillet 2012 et en mai 2009 par l'Institut de veille sanitaire (16-18).

► Prévalence en population générale

En 2004, la prévalence des anticorps anti-VHC (Ac anti-VHC) a été estimée en France métropolitaine à partir d'un échantillon aléatoire de 14 416 assurés sociaux du régime général âgés de 18 à 80 ans. Leur présence signe l'existence d'un contact avec le virus, d'une infection aiguë passée (en l'absence d'ARN VHC), tandis que le marqueur de l'infection chronique était l'ARN VHC (16).

En France métropolitaine, on estime que la prévalence des Ac anti-VHC était de 0,84 % (IC95 % : 0,65 – 1,10) chez les personnes âgées de 18 à 80 ans, **soit 367 055 personnes** (IC95 % : 269 361-464 750) **ayant été en contact avec le VHC, dont 57,4 % (IC95 % : 43,2-70,5) connaissaient leur statut** (chez les 20-59 ans : 56 % contre 24 % en 1994).

Chez les hommes, la prévalence était de 0,66 % (IC95 % : 0,45-0,96), tandis que chez les femmes, cette prévalence était de 1,02 % (IC95 % : 0,67-1,56). La prévalence variait selon l'âge : elle était la plus élevée chez les personnes âgées de 45 à 49 ans (2,28 %) et la plus faible chez les jeunes de 18 à 24 ans (0,04 %).

Cette prévalence était plus élevée en cas de précarité sociale : chez les personnes bénéficiant de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUc) 2,49 % vs 0,74 % chez les non bénéficiaires. Chez les personnes ayant déjà séjourné en prison ou en établissement psychiatrique, la prévalence était respectivement de 7,4 % et de 3,2 %. Elle était également plus élevée chez les personnes transfusées avant 1992 (3,7 %) et chez les personnes avec des antécédents d'usage de drogues par voie intraveineuse (55,7 %) et par voie nasale (9,3 %), mais aussi chez les personnes tatouées (2,3 %) (19). Elle variait selon les inter-régions de résidence (de 0,35 % dans le Nord-Ouest à 1,10 % en Île-de-France) et le continent de naissance (exemples : 10,17 % si Moyen-Orient, 3,12 % si Afrique subsaharienne) (16).

La connaissance de cette séropositivité pour le VHC variait en fonction d'une exposition connue à certains facteurs de risque de transmission du VHC : parmi les personnes diagnostiquées anti-VHC positives et avec des antécédents d'usage de drogues par voie intraveineuse mais pas d'antécédents de transfusion, 93,2 % se savaient séropositives (IC95 % : 77,0-98,2). Parmi les personnes trouvées séropositives pour les anti-VHC avec des antécédents de transfusion avant 1992 mais pas d'usage de drogues par voie intraveineuse (UDIV), 66,5 % d'entre elles se savaient séropositives (IC95 % : 41,0-85,0). Pour les personnes non UDIV et non transfusées avant 1992, la connaissance de la séropositivité restait limitée (26 %) (16). Parmi les personnes bénéficiant de la CMUc, la connaissance de la séropositivité était de 62 % des bénéficiaires de la CMUc vs. 56 % chez les non bénéficiaires (16). Elle était particulièrement insuffisante (3 %) chez les personnes nées en pays de forte endémicité pour l'hépatite C (par exemple, le Moyen-Orient) (20).

L'ARN viral était détecté chez 65 % des sujets anti-VHC positifs (IC 95 % : 50 ; 78), **correspondant à 232 196 sujets infectés par le VHC** (IC95 % : 167 869 - 296 523), âgés de 18 à 80 ans (correspond à une prévalence globale dans la population de **0,53 % (IC95 % : 0,40-0,70)**).

Les facteurs les plus fortement indépendamment associés à la présence des anticorps anti-VHC en population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans sont l'usage de drogues injectables au moins une fois dans la vie [OR=94,1 (IC95 % : 25,9-342,0)], le fait d'appartenir à la classe d'âge des 60-69 ans [OR=74,7 (IC95 % : 18,1-308,9)] et d'être né dans un pays où la prévalence de l'infection à VHC est supérieure ou égale à 5 % [OR=66,9 (IC95 % : 6,0-750,7)].

D'autres facteurs comme l'usage de drogues par voie nasale [OR=6,86 (2,21-21,29)], des antécédents de transfusion avant 1992 [OR=6,04 (2,50-14,62)] ou de tatouage [OR=2,29 (0,98-5,37)], le fait d'être âgé de plus de 29 ans, d'être né dans un pays où la prévalence des anticorps anti-VHC est comprise entre 2,5 % et 5 % [OR=3,14 (1,31-7,50)] et d'être dans une situation de précarité sociale restent indépendamment associés à l'infection par le VHC.

Parmi les personnes ayant eu un diagnostic d'infection chronique (ARN-VHC positif), 59,1 % d'entre elles (IC95 % : 43,3-73,2) se savaient positives vis-à-vis des anticorps anti-VHC (16).

► Prévalence dans des populations spécifiques

- Chez les donneurs de sang

Selon les données de l'InVS, entre 2009 et 2011, sur un total de 9,2 millions de dons prélevés, 451 ont été confirmés positifs pour le VHC (0,49 pour 10 000).

Sur la dernière période d'étude 2009-2011, sur un total de 1,2 millions de nouveaux donneurs, 407 ont été confirmés positifs pour le VHC.

Ainsi sur cette période de 3 ans, le taux de prévalence du VHC chez les nouveaux donneurs était de 3,4 pour 10 000 (21).

- Chez les hommes fréquentant des lieux festifs gays à Paris

En 2009, l'enquête Prévagay a estimé, sur un échantillon de 886 hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), fréquentant des établissements festifs gay parisiens, la prévalence de l'hépatite C à 1,02 % [IC95 % : 0,34 – 1,66], soit une prévalence proche de celle estimée en 2004 chez les hommes en population générale (0,66 %) (16, 22).

- Chez les détenus

La prévalence de l'hépatite C a été estimée en 2010 chez les personnes détenues en France à partir d'une étude transversale, l'enquête Prévacar, réalisée dans 27 établissements pénitentiaires français (23).

Dans cette enquête, la prévalence de l'hépatite C a été estimée chez les adultes détenus en France à **4,8 %** [IC 95 % : 3,5 -6,5], soit une prévalence **cinq fois plus élevée** qu'en population générale, représentant près de **3 000 personnes détenues**.

La prévalence chez les femmes est significativement plus élevée que chez les hommes, respectivement 11,78 % [IC 95 % :8,48-16,12] et 4,53 % [IC 95 % :3,26-6,27].

Le mode de transmission probable prédominant était l'usage de drogues (70,2 % [IC 95 % 48,9 – 85,3]). Il était inconnu pour 22 % des personnes détenues et lié à une transfusion ou un tatouage pour 8 %.

La prévalence du VHC varie selon les continents de naissance et augmente avec l'âge jusqu'à 50 ans.

L'hépatite est découverte au cours de l'incarcération actuelle dans 1 cas sur 5.

Près de la moitié des personnes avec Ac anti-VHC positif (46,4 % [IC95 % : 27,3 – 66,5]) avaient une hépatite chronique (ARN du VHC positif) et 44 % avaient reçu ou recevaient un traitement pour le VHC.

La prévalence de la co-infection VIH/VHC chez les personnes détenues était faible (0,08 %, [IC95 % :0,00-0,65]).

Au total, 2,5 % de l'ensemble des personnes incarcérées en France étaient virémiques (charge virale positive) pour le VHC (23).

- Chez les usagers de drogues

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

En 2004, une étude de séroprévalence (enquête Coquelicot), réalisée chez 1 462 usagers de drogues pris en charge dans des dispositifs spécialisés ou par des médecins généralistes dans cinq villes françaises, estimait une séroprévalence des Ac anti-VHC de **59,8 %** [IC 95 % : 50,6 – 68,3]. La séroprévalence croît régulièrement avec l'âge : elle était déjà élevée chez les moins de 30 ans (28 %), et, à 40 ans et plus, 71 % des usagers de drogues ont été contaminés par le VHC. La prévalence des anticorps anti-VIH étant quant à elle de 10,8 % [IC 95 % : 6,8 – 16,6]. La co-infection VIH/VHC est de 10,2 % [IC 95 % : 6,3 – 15,9]. La quasi-totalité des usagers de drogues séropositifs pour le VIH ont été également contaminés par le VHC (24).

Les données déclaratives des usagers de drogues indiquaient qu'ils méconnaissaient plus souvent leur statut pour le VHC que pour le VIH : 27 % se déclaraient séronégatifs à tort pour le VHC, alors que, pour le VIH, les résultats déclaratifs et biologiques étaient quasiment concordants : seuls 2 % se déclaraient séronégatifs à tort pour le VIH.

Durant le dernier mois, 13 % des usagers de drogues déclaraient avoir partagé leurs seringues, 38 % le petit matériel lié à l'injection (coton, cuillère, eau) et 74 % déclaraient avoir réutilisé leurs seringues. Le partage de la pipe à crack était également très répandu, car 73 % déclaraient y avoir eu recours dans le dernier mois. Un quart des UD avaient partagé leur paille de snif, et cette pratique était plus fréquente chez les moins de 30 ans (37 % *versus* 20 %, $p = 0,03$).

Le moment de l'incarcération favorise l'exposition au risque en raison de la pénurie de matériel d'injection stérile en prison. La prévalence pour le VHC chez les usagers de drogues ayant un antécédent d'incarcération (61 % des UD) était plus élevée que chez ceux n'ayant jamais été incarcérés (67 % *versus* 51 % pour le VHC) (25).

Selon cette enquête, 12 % des usagers de drogues ayant été incarcérés déclaraient avoir eu recours à l'injection en prison. Parmi ces personnes, 30 % des usagers de drogues déclaraient avoir partagé une seringue au cours d'une période d'incarcération.

L'enquête Coquelicot a été renouvelée en 2011 (InVS-ANRS). Elle s'est élargie à d'autres agglomérations et s'est vue complétée par un volet spécifique sur la surveillance des conséquences sanitaires chez les consommateurs de crack, incluant les complications liées à l'injection, les overdoses, les infections sexuellement transmissibles (IST), la santé mentale et la santé perçue.

De nouveaux objectifs s'ajoutent à ceux mentionnés ci-dessus :

- estimer la séro-incidence du VIH et du VHC dans la population des usagers de drogues ;
- capter une partie de la population non enquêtée dans la précédente édition de l'enquête ANRS-Coquelicot et qualifiée de "cachée", correspondant aux UD ne fréquentant ni les dispositifs ni les médecins généralistes (MG), par l'application de la méthode de réduction des risques (RDR);
- estimer la séroprévalence de l'antigène HBs dans la population des UD.

Seuls les premiers résultats de l'enquête 2011 sont à ce jour publiés, à savoir les données de prévalence du VIH et du VHC et les profils sociodémographiques des UD (26).

En 2011, l'enquête Coquelicot, réalisée chez 1 418 usagers de drogues pris en charge dans des dispositifs spécialisés pour UD (Caarud, Csapa, et dispositifs d'hébergement) dans cinq agglomérations françaises et deux départements, estimait une séroprévalence des Ac anti-VHC de **44 %** [IC 95 % : 39 – 48]. Elle croît régulièrement avec l'âge : elle est de 9 % [5-15] chez les moins de 30 ans, mais reste élevée (environ 60 %) chez les 40 ans et plus. Un fléchissement de la séroprévalence du VHC est observé entre 2004 et 2011 (de 60 % à 44 %), en particulier chez les UD âgés de moins de 30 ans (de 28 % à 9 %). La prévalence des anticorps anti-VIH est quant à elle de 10 % [IC 95 % : 7 – 12] et reste stable par rapport à 2004.

La population des UD reçue dans les centres spécialisés est à prédominance masculine (79 % d'hommes) et est fortement marquée par la précarité, puisque près de la moitié d'entre eux n'ont pas de logement stable au moment de l'enquête. Parmi eux, 18 % sont confrontés à une très grande précarité, car ils vivent dans un squat ou dans la rue. La majorité des UD (57 %) ont connu un antécédent d'incarcération au cours de leur vie.

Un tiers des UD poursuivent leurs pratiques d'injection et la plupart des UD sont poly-consommateurs (stimulants et psychotropes). La consommation de crack / free base concerne un tiers des UD.

Dans les 6 derniers mois, la majorité des UD (77 %) a bénéficié d'un traitement substitutif de opiacés (TSO), dont 64 % avec la méthadone, 38 % la buprénorphine et 3 % les sulfates de morphine. Le TSO est prescrit dans un cadre médicalisé (médecin généraliste ou Csapa) pour 90 % des UD (26).

L'enquête Prelud, menée en 2006 par l'Observatoire français des drogues et toxicomanie (OFDT), s'est également intéressée à la prévalence du VHC parmi les usagers de drogues fréquentant les structures de première ligne. Elle fournit des données déclaratives, mais aussi biologiques (27).

L'enquête « bio » PRELUD, réalisée à partir de prélèvements salivaires (500 échantillons) auprès des usagers de structures de première ligne de cinq villes françaises, retrouve une prévalence de l'hépatite C égale à 32 %. Chez les injecteurs, la prévalence estimée s'élève à 42 %. La part de personnes ayant un test positif parmi celles qui se disent négatives est égale à 8,5 %.

- Chez les migrants

Parmi les pays qui disposent de données épidémiologiques sur la prévalence du VHC en population générale¹, plusieurs sont des zones à forte endémicité (>3 %). C'est le cas en particulier de l'Egypte (15 %), en raison d'une contamination massive du matériel d'injection utilisé lors des campagnes de traitement contre la schistosomiase, du Pakistan (4,7 %), de Taiwan (4,4 %) et de certains pays de l'ex-Union Soviétique, dont la Géorgie (6,7 %) et de l'Europe de l'Est (28, 29).

Selon l'enquête nationale de prévalence réalisée en 2004, en France métropolitaine, la prévalence la plus élevée est retrouvée chez les personnes nées au Moyen-Orient : 10,17 % (IC95 % : 2,40-34,23), puis en Amérique du Nord : 7,21 % (IC95 % : 0,88-40,34), en Afrique subsaharienne : 3,12 % (IC95 % : 1,50-6,35), en Asie : 1,37 % (IC95 % : 0,36 - 5,13) et en Afrique du Nord : 1,12 % (IC95 % : 0,50-2,45) (16).

Dans l'observation du Comede (Comité médical pour les exilés), parmi les 14 901 personnes consultant en médecine au Centre de santé entre 2006 et 2012, les taux de prévalence les plus élevés de l'infection chronique à VHC sont retrouvées pour les personnes originaires d'Asie centrale (182 pour 1 000 femmes, et 71 pour 1 000 hommes), d'Afrique centrale (41 pour 1 000 femmes, 36 pour 1 000 hommes), d'Europe de l'Est (31 pour 1 000 femmes, 43 pour 1 000 hommes) et du Moyen-Orient (105 pour 1 000 hommes) (30).

- Chez les personnes vivant avec le VIH

Dans la population des adultes suivis pour une infection VIH dans des établissements de soins de court séjour en France (enquête transversale un jour donné), la prévalence des Ac anti-VHC était estimée à 24,3 % [IC 95 % : 21,3 -27,6] en 2004. Cette proportion était de 92,8 % chez les usagers de drogues [IC 95 % : 89,0 -95,3] (31).

Parmi les personnes ayant des Ac anti-VHC+, 69,1% [IC95 % : 64,3 – 73,5] étaient virémiques (ARN VHC+).

En 2013, le rapport d'experts dirigé par le Pr Morlat, sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, fait état d'une prévalence de la co-infection par le VHC en 2011 de 16,5 % dans la base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH (FHDH ANRS

¹ A noter que les données épidémiologiques notamment sur le continent africain sont incomplètes.

CO4), de 16,2 % dans l'enquête VESPA 2 Métropole et de 18,9 % dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3 (32). Les usagers de drogues représentent 54 à 63 % des personnes co-infectées VIH-VHC (contre plus de 75 % avant 2006), et les homosexuels masculins 13 à 23 % (contre moins de 7 % avant 2006). Le rapport souligne que cette évolution est pour partie liée à la survenue d'hépatites C transmises par voie sexuelle chez des homosexuels masculins, observées depuis le début des années 2000, et aussi de nouvelles pratiques d'injections en contexte sexuel, à haut risque, appelées « SLAM » (mot anglais qui signifie « claquer », en raison de la montée rapide et intense de l'effet psychoactif) et rapportées chez les homosexuels masculins.

Le pourcentage de patients co-infectés VIH-VHC et virémiques pour le VHC parmi les usagers de drogues suivis dans les cohortes a légèrement diminué entre 2004 et 2009-2010, passant de 77 % (enquête InVS 2004) à 63-73 % (études Prospecth 2009, cohorte DMI2 2010, Vespa 2011).

► Incidence

L'incidence est difficile à estimer, car l'infection est souvent asymptomatique. Pour le VHC, on ne dispose d'estimations qu'au sein de cohortes d'usagers de drogue.

Dans une cohorte d'usagers de drogues injecteurs intraveineux au moins une fois dans leur vie provenant de six centres de prise en charge de la toxicomanie du nord-est de la France entre 1999 et 2001, le taux d'incidence de l'infection par le VHC était de 9 pour 100 personnes-année [IC 95 % : 4,6 – 13,4] (33).

En combinant cette incidence avec le nombre d'usagers de drogues injecteurs (80 000 à 100 000) et la proportion de ceux indemnes de VHC (30 % à 40 %), on estime que **2 700 à 4 400 nouvelles infections** par le VHC surviennent par an du fait de l'usage de drogues (18).

Des données internationales plus récentes sont disponibles.

Une étude de cohorte à Amsterdam a étudié, sur une période de 20 ans (1985-2005), l'évolution de l'incidence du VHC chez les UD. Parmi les UD injecteurs, l'incidence chute de 27,5 pour 100 personnes-année dans la fin des années 1980, à 2 pour 100 personnes-année en 2005 (34).

Au Royaume-Uni, une étude rétrospective menée à partir du réseau sentinelles de l'hépatite C a permis d'estimer un taux d'incidence de 12,9 pour 100 personnes-année chez les UD injecteurs entre 2002 et 2003 (35).

Au Canada, les données issues de deux cohortes prospectives d'UD injecteurs IDU de Vancouver suivis de 1996 à 2007 ont permis d'estimer un taux d'incidence de 16,89 pour 100 personnes-années [IC 95 % : 14,76 – 19,32]. L'incidence a été 1,47 fois plus élevée chez les UD ayant un logement instable *versus* les autres (*relative hazard* = 1,47 [IC 95 % : 1,02 – 2,13] (36).

Aux Pays de Galles, une cohorte prospective d'UD a estimé, après 12 mois de suivi, un taux d'incidence du VHC de 5,9 pour 100 personnes-année [IC 95 % : 3,4-9,5]. L'incidence du VHC était trois fois plus élevée chez les sans-abris (Incidence Rate Ratio : 2,9 [IC 95 % : 1,02-8,28] et douze fois plus élevée chez les UD injecteurs qui partagent leur matériel (Incidence Rate Ratio : 12,7 [IC 95 % 1,62-99,6]. L'incidence était réduite chez les UD sous TSO (Incidence Rate Ratio 0,34, [IC 95 % 0,12-0,99] (37).

Une cohorte suisse de patients vivant avec le VIH suivis depuis 1998 a permis d'estimer l'évolution de l'incidence de l'infection au VHC chez les HSH augmentant de 0,23 [IC 95 % : 0,08-0,54] pour 100 personnes-année en 1998, à 4,09 [IC 95 % : 2,57-6,18] en 2011. L'incidence a diminué chez les UD, passant de 13,9 % [IC 95 % : 8,2-22,4] en 1998 à 2,3 % [IC 95 % : 0,6-10,7] (38).

Enfin, à Barcelone, une cohorte observationnelle de détenus a été suivie de 1992 à 2011. Sur cette période, l'incidence a été de 1,17 pour 100 personnes-année, avec un pic d'incidence entre 1992 et 1995 (2,57 pour 100 personnes-année). Parmi les UD injecteurs non traités par méthadone, l'incidence était de 6,66 pour 100 personnes-année. Au moins 45 % des IDU se sont infectés en prison (39).

- Cas particulier des réinfections par le VHC

La réinfection inclut la résurgence du virus (ex. : après la greffe), la super-infection (une nouvelle infection greffée sur l'ancienne) et la re-contamination (réinfection après guérison).

Aucune étude française publiée n'a été retrouvée dans la littérature pour évaluer le taux de re-contamination.

Les données internationales et européennes disponibles sont très hétérogènes en fonction des populations concernées et des définitions des critères diagnostiques retenus entre les études.

Le taux d'incidence des re-contaminations estimé à partir d'une cohorte rétrospective d'usagers de drogues varie de 7,0 pour 100 personnes-année [IC 95 % : 5–9] dans une cohorte écossaise (40) à 31 pour 100 personnes-année [IC 95 % : 17-62/100 personnes-année] dans une cohorte rétrospective australienne (41), ou encore de 46,8 % pour 100 personnes-année dans une cohorte prospective australienne (42).

Le taux d'incidence des re-contaminations estimé à partir d'une cohorte rétrospective d'HSB séropositifs vis-à-vis du VIH guéris d'une infection par le VHC au Royaume-Uni est de 7,8 pour 100 personnes-année [IC 95 % : 5,8–10,5] (43). Selon une étude espagnole, le taux d'incidence des re-contaminations chez des détenus après traitement efficace est de 5,27 pour 100 personnes-année (44).

Toutefois, ces données sont à interpréter avec précaution compte tenu du faible nombre de re-contaminations rapporté.

► **Mortalité**

La mortalité associée (décès chez des patients porteurs d'une infection par le VHC) et imputable au virus (décès pour lequel le virus VHC a joué un rôle ou est responsable à lui seul du décès) a été estimée par une étude des certificats de décès de 2001 menée par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès. Le nombre annuel de décès associés au virus de l'hépatite C était de 3 618 [IC 95 % : 2 499 – 4 735], soit un taux de décès annuel estimé à 6,1 pour 100 000 habitants [IC 95 % : 4,2 – 8,0], dont 2 646 décès [IC 95 % : 1 641-3 650] imputables au VHC, soit un taux de décès annuel estimé à 4,5 pour 100 000 habitants [IC 95 % : 2,8 – 6,2] (45). La majorité des décès imputables (94,6 %) était liée à une cirrhose associée et, dans 33,1 % des cas, à un carcinome hépatocellulaire (CHC) (46).

Depuis cette étude, aucune donnée de mortalité par hépatite C n'a été publiée.

Une analyse de la mortalité hospitalière associée aux hépatites B et C chroniques a été réalisée par l'InvS sur la période de 2004 à 2011, à partir des séjours hospitaliers des patients avec un diagnostic d'hépatite chronique B ou C hospitalisés à domicile ou dans un établissement de soins issus du programme de médicalisation des systèmes d'information.

Sur les 8 ans, 21 164 patients avec une hépatite chronique C sont décédés à l'hôpital ou en hospitalisation à domicile, soit une létalité globale de 13,1 %. La létalité globale augmente entre 2004 et 2011 chez les patients hospitalisés pour une hépatite C chronique, passant de 4,6 % à 10,6 %.

En l'absence de complication d'hépatite, la létalité des patients hospitalisés avec une hépatite C chronique était de 5,1 %. Les décès avec une cirrhose représentent 57,7 % et ceux avec un CHC 18,0 % des décès hospitaliers observés. La létalité globale associée à une cirrhose ou un CHC était de 61 % sur la période (47, 48).

► **Évolution épidémiologique**

L'évolution de l'hépatite C a été modélisée selon différents scénarios de dépistage et de prise en charge. En 2006, il a été estimé que, parmi les patients virémiques (ARN VHC positifs), 28 % auront une maladie sévère du foie (cirrhose, CHC, insuffisance hépatique majeure), et que chez ceux de 40-65 ans, la létalité sera 11 fois plus élevée en cas de consommation d'alcool (>50 g/j). Dans les conditions actuelles de dépistage et de traitement, le modèle prédit que la mortalité imputable au VHC augmentera jusqu'en 2010, avec 1 100 décès par CHC et 2 000 par insuffisance hépatique, puis diminuera ensuite (49).

Un récent travail de modélisation mathématique estime qu'en l'absence de traitement de l'hépatite C, le pic de mortalité aurait été atteint vers 2020-2022. Grâce aux traitements disponibles depuis vingt ans, le pic de mortalité liée à l'hépatite C serait actuellement atteint (2012-2014). Du fait des nouveaux traitements disponibles aujourd'hui, il est également prédit une réduction de la mortalité associée à l'hépatite C, avec une réduction de l'incidence des cirrhoses de 16,3 % entre 2002 et 2011 et de 38,9 % entre 2012 et 2021. Ces réductions pourraient être majorées en cas de dépistage et de prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VHC, à la fois accrues et plus précoces (50).

2.2 Contexte politique et législatif encadrant la politique de santé en matière de dépistage de l'hépatite C

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

Des objectifs généraux de santé relatifs aux hépatites ont été fixés par la loi de 2004 relative à la politique de santé publique (51).

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

L'objectif n°56 avait prévu de poursuivre la baisse de l'incidence des séroconversions VIH chez les usagers de drogues et d'amorcer une baisse de l'incidence du VHC.

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

Le plan national de lutte contre les hépatites B et C, dont l'axe stratégique II prévoyait le renforcement du dépistage des hépatites B et C, avait pour objectif d'atteindre une proportion de 80 % des personnes infectées par le VHC connaissant leur statut sérologique (52).

Il prévoyait une action spécifique d'incitation au dépistage des hépatites B et C des usagers de drogues par la signature de conventions entre CDAG et CAARUD et proposition systématique de dépistage tous les 6 mois (axe II objectif 1 action 3), ainsi qu'une action d'amélioration du lien entre le dispositif de soins spécialisés des addictions (CSAPA, CAARUD) et les services de prise en charge des hépatites (axe III objectif 1 action 4).

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

Le rapport d'activité de 2012 évoquait la facilitation des conditions du dépistage par les TROD et la saisine de la HAS sur la stratégie d'utilisation de ces tests (11).

2.2.3 Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG), Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) et Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA)

Les Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) sont destinés à faciliter l'accès pour tous au dépistage du virus du sida (VIH) de façon anonyme, confidentielle et gratuite dans le cadre d'une démarche volontaire. Depuis 2000 (arrêté du 3 octobre 2000), ils ont vu leur mission de dépistage du VIH étendue à celui des hépatites B et C (53).

Les Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction de risques pour usagers de drogues (CAARUD) sont issus de la loi du 9 août 2004 (51) et ont pour mission d'aider les usagers de drogues dans l'accès aux soins (y compris en proposant le dépistage des infections transmissibles) et aux droits sociaux. Ils mènent des actions de proximité en vue d'établir un contact avec les usagers de drogues.

Les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) sont des centres médico-sociaux prévus par le décret du 14 mai 2007, ayant une mission de prise en charge médicale et psychologique, sociale et éducative de personnes qui sont dans une relation de dépendance plus ou moins forte et néfaste à l'égard des drogues illicites, de l'alcool, des médicaments ou d'une pratique (jeux, sexualité, anorexie/boulimie, etc.) (54).

2.2.4 Spécifications techniques communes (STC) européennes en vigueur concernant les tests de diagnostic

En Europe, la directive européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (55) impose aux fabricants de réactifs de dépistage des anticorps dirigés contre le VHC d'évaluer la sensibilité et spécificité de leurs réactifs selon les critères fixés dans les Spécifications Techniques Communes (2009/886/CE), d'après la décision de la Commission européenne du 3 février 2009 (56).

Les performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) à satisfaire pour la mise sur le marché européen des dispositifs de diagnostic des hépatites B et C sont également précisées dans ces Spécifications Techniques Communes (cf. 4.2). Elles sont soumises à une évaluation de leur conformité par un organisme notifié.

Le journal officiel de l'Union européenne (2009/108/CE) L39/34 du 10 février 2009 (2009/886/CE) portant sur les Spécifications Techniques Communes des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* définit les tests rapides comme des « dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* qualitatif ou semi-quantitatif, utilisés séparément ou pour une série limitée, faisant appel à des procédures non automatisées, et conçus pour donner un résultat rapide » (56).

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

Les TROD sont soumis, de la même façon que les tests ELISA conventionnels, à la procédure de marquage CE dans le cadre de leur mise sur le marché européen. La sensibilité diagnostique des tests rapides doit être la même que pour tous les réactifs de dépistage des anticorps anti-VHC (cf. 4.2).

2.2.5 Cadre législatif des tests rapides d'orientation diagnostique en France

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

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

Un arrêté du Ministre chargé de la Santé du 11 juin 2013 établit la liste de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques, après avis de la commission mentionnée à l'article L. 6213-12 et du directeur général de l'ANSM. Cet arrêté détermine les catégories de personnes pouvant réaliser ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques, ainsi que, le cas échéant, leurs conditions de réalisation (57).

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

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

Il relève de la responsabilité du professionnel de santé réalisant les tests ou recueils et traitements de signaux biologiques de prendre en compte les performances décrites par le fabricant en fonction de l'usage qu'il souhaite en faire. Ce professionnel est tenu au respect de la notice d'utilisation

du dispositif médical de diagnostic *in vitro* et des recommandations de bonnes pratiques des tests (article 2 du L. 6211-3 du Code de la santé publique).

Une procédure d'assurance qualité est rédigée par le professionnel réalisant les tests ou recueils et traitements de signaux biologiques. Cette procédure comporte deux parties :

- une fiche à remplir une seule fois, qui comporte les éléments suivants :
 - la formation accomplie pour pratiquer le test ou recueil et traitement de signaux biologiques ;
 - les modalités de respect des recommandations du fabricant du test ou recueil et traitement de signaux biologiques ;
 - les modalités pour la communication appropriée du résultat du test rapide au patient ;
 - les modalités d'élimination des déchets d'activité de soins à risques infectieux (DASRI) ;
 - les modalités de contrôle des appareils de mesure utilisés.
- et les modalités de traçabilité de l'utilisation de chaque test pour chaque patient qui nécessite d'inscrire ces éléments dans chaque dossier patient ou dans le cahier de liaison ou de suivi du patient à domicile :
 - le résultat du test avec les unités utilisées ;
 - les informations concernant le dispositif médical de diagnostic *in vitro* utilisé ;
 - le numéro de lot du test utilisé ;
 - le cas échéant, le numéro de lot de l'appareil de mesure ;
 - la date et l'heure de réalisation ;
 - l'identification de l'opérateur.

Sont notamment concernés les tests d'orientation diagnostique suivants :

- les tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) mentionnés dans les arrêtés du 28 mai 2010^{et} du 9 novembre 2010 (cf. ci-après) (58, 59) ;
- Les tests ou recueils et traitements de signaux biologiques réalisés par le public, au moyen de dispositifs destinés par le fabricant à être utilisés comme autodiagnostic, dans le cadre d'un environnement domestique ;
- Les tests oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A, les tests naso-pharyngés d'orientation diagnostique de la grippe, les tests capillaires de détection de l'état immunitaire vis-à-vis du tétanos, les tests vaginaux de rupture prématurée des membranes fœtales (membranes de la cavité amniotique), les tests capillaires d'évaluation de la glycémie, réalisés par les médecins ou sous leur responsabilité par un autre professionnel de santé ;
- Les tests oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A, les tests naso-pharyngés d'orientation diagnostique de la grippe, les tests capillaires d'évaluation de la glycémie réalisés par les pharmaciens d'officine dans un espace de confidentialité.

► Arrêtés régissant l'utilisation des TROD VIH

L'utilisation des TROD VIH en France est soumise à une réglementation précise dont les fondements ont été posés en 2010 avec les arrêtés du 28 mai 2010 et du 9 novembre 2010 (58, 59).

- L'article 2 de l'arrêté du 28 mai 2010 précise les conditions d'utilisation des TROD comme suit : « Dans les situations d'urgence prévues en annexe I du présent arrêté et dans l'impossibilité de réaliser un diagnostic biologique de l'infection à VIH 1 et 2 mentionné au premier alinéa de l'article 1^{er} dans des délais compatibles avec la prise en charge de ces situations d'urgence, un test rapide d'orientation diagnostique détectant l'infection à VIH 1 et 2 peut être pratiqué sur sang total, sérum ou plasma, au moyen d'un réactif à lecture subjective, revêtu du marquage CE, en vue d'une prise en charge médicale adaptée. » (58). Quatre situations d'urgence ont été retenues pour la réalisation des TROD VIH : les accidents d'exposition au sang, les accidents d'exposition sexuelle, au cours d'un accouchement, urgence diagnostique d'une pathologie évocatrice au stade SIDA.

Le test peut être réalisé par : un médecin exerçant en cabinet, un médecin ou un biologiste médical exerçant dans un établissement ou un service de santé, une sage-femme exerçant dans un établissement ou un service de santé, un infirmier, un technicien de laboratoire exerçant dans un établissement ou un service de santé, sous la responsabilité d'un médecin ou d'un biologiste médical.

Dans ce cadre, les professionnels de santé seront tenus de mettre en place une procédure d'assurance qualité formalisée dans un document écrit décrivant notamment :

- la formation accomplie pour pratiquer le test rapide d'orientation diagnostique, l'interpréter et en remettre le résultat ;
- les recommandations du fabricant du test rapide d'orientation diagnostique pour son utilisation ;
- les modalités de la traçabilité des tests utilisés et de leurs résultats ;
- les modalités de la communication du résultat du test rapide d'orientation diagnostique au patient ;
- le ou les laboratoires de biologie médicale identifiés pour la réalisation du diagnostic biologique de l'infection à VIH 1 et 2 ;
- les modalités de la prise en charge du patient en cas de positivité du test rapide d'orientation diagnostique.

Le patient sera informé du résultat du TROD, au cours d'une consultation médicale individuelle, que celui-ci soit négatif ou positif, ainsi que des limites inhérentes à l'interprétation de ce résultat. Ce résultat est obligatoirement validé, que la recherche soit négative ou positive, par un diagnostic biologique de l'infection à VIH 1 et 2 (Elisa combiné ± test de confirmation) réalisé sur un prélèvement différent de celui ayant servi au TROD.

Dans ce premier arrêté, l'utilisation des TROD revêt donc un caractère tout à fait exceptionnel, réservé aux contextes d'urgence (58).

- L'arrêté du 9 novembre 2010 (59) élargit les conditions d'utilisation des TROD VIH à des situations ne nécessitant pas de dépistage en urgence pour « toute personne dans son intérêt et pour son seul bénéficiaire, après l'avoir informée et avoir recueilli son consentement libre et éclairé ».

Ce test pourra être réalisé comme précédemment par un médecin exerçant en cabinet libéral ; un médecin, un biologiste médical, une sage-femme exerçant dans un établissement ou dans un service de santé ; un infirmier ou un technicien de laboratoire exerçant dans un établissement ou dans un service de santé sous la responsabilité d'un médecin ou d'un biologiste médical ; mais également par « un médecin, un biologiste médical, une sage-femme ou un infirmier intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative impliquée en matière de prévention sanitaire » et « un salarié ou un bénévole, non professionnel de santé, intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative, à condition qu'il ait préalablement suivi une formation à l'utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VIH 1 et 2 » (59).

Pour réaliser des TROD à VIH 1 et 2, les médecins exerçant dans un cabinet libéral, ou un établissement ou un service de santé doivent mettre en place une procédure d'assurance qualité, formalisée dans un document écrit, telle que définie par l'arrêté du 28 mai 2010 (58).

Les personnes exerçant dans les établissements et services de santé, ainsi que dans les structures de prévention ou associatives impliquées en matière de prévention sanitaire, sont soumises au respect du secret médical ou professionnel, dont la révélation est punie dans les conditions définies par l'article 226-13 du Code pénal.

Les personnes, les établissements et services de santé, ainsi que les structures de prévention ou associatives impliquées en matière de prévention sanitaire sont tenus de souscrire une assurance garantissant leur responsabilité civile lors de la réalisation des TROD à VIH 1 et 2.

Toute structure de prévention ou associative impliquée en matière de prévention souhaitant mettre en place ce dispositif devra conclure une convention d'habilitation avec le directeur général de l'Agence régionale de santé territorialement compétente.

Celle-ci comprend un cahier des charges, valide pendant 3 ans, dont les principaux points sont les suivants :

- les objectifs de l'offre de dépistage par tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VIH 1 et 2 sont de permettre un accès facilité aux populations les plus exposées au risque de transmission du VIH ou les plus isolées du système de soins, une adaptation des stratégies préventives de chacun en fonction de la connaissance actualisée de son statut sérologique et de celle de ses partenaires, de permettre une entrée et un accompagnement dans une démarche de soins la plus précoce possible pour les personnes découvrant leur séropositivité au VIH (59).

La facilité d'utilisation du test rapide d'orientation diagnostique de l'infection à VIH 1 et 2 permet son usage hors les murs et à des horaires diurnes ou nocturnes en vue d'aller au-devant des populations les plus éloignées d'une offre traditionnelle de dépistage ou de celles qui n'y ont pas recours (exemple : dans les territoires isolés, etc.). Il s'agit de proposer à ces populations un dépistage par test rapide d'orientation diagnostique intégré dans une offre complète de prévention (information, conseils, distribution de documents et matériel de prévention, etc.).

- les publics concernés qui peuvent bénéficier prioritairement du test rapide d'orientation diagnostique de l'infection à VIH 1 et 2 sont les populations et personnes les plus exposées au risque de transmission du VIH. Les tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VIH 1 et 2 n'ont pas d'indication pour le dépistage du VIH en population générale, en dehors des zones à forte prévalence.

- les structures pouvant être habilitées par voie conventionnelle par l'ARS : il s'agit de toute structure de prévention ou de toute structure associative impliquée en matière de prévention sanitaire, conformément à son objet statutaire ou social. L'association doit être régulièrement déclarée en préfecture, selon la loi du 1^{er} juillet 1901 relative au contrat d'association.

- le personnel exerçant ou intervenant dans ces structures doit être en nombre suffisant pour répondre à l'organisation de l'offre de dépistage proposée par la structure, à sa capacité envisagée d'accueil et de réalisation de tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VIH 1 et 2 (59).

Au sein de la structure habilitée, seules les personnes ayant suivi la formation à l'utilisation de ces tests rapides et disposant de l'attestation de suivi de cette formation peuvent réaliser un dépistage par tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VIH 1 et 2.

La liste nominative et la qualité des personnes formées pouvant réaliser ces tests au sein de la structure habilitée est annexée à la convention d'habilitation.

- les locaux et lieux d'intervention : ils peuvent être fixes (exemple : local associatif, lieux de vie et de convivialité des populations ciblées) ou mobiles (bus, tente, stand itinérant, etc.), mais toujours être organisés, selon leur configuration, de manière à préserver un accueil individualisé et une remise du résultat du test rapide d'orientation diagnostique de l'infection à VIH 1 et 2 dans des

conditions garantissant la confidentialité. L'implantation de la structure peut faire l'objet d'une communication, voire d'une signalisation qui est communiquée au préalable à l'ARS territorialement compétente (59).

- le respect des recommandations de bonnes pratiques doit être garanti : confidentialité, utilisation des réactifs sur sang total, sérum ou plasma, revêtus du marquage CE et non atteints de péremption, respect des conditions d'utilisation et de conservation conformément aux recommandations des fabricants (notice d'utilisation), traçabilité permettant de conserver, sur un document unique, le nom de l'intervenant, le numéro de lot du réactif utilisé, les coordonnées de la personne pour laquelle il a été utilisé (code identifiant si anonyme, ou prénom et nom patronymique) et le résultat du test.

- l'articulation avec le réseau de prise en charge : notamment par le biais d'accords conclus avec des CDAG, des médecins de ville organisés ou non en réseaux, des laboratoires de biologie médicale pour exploration d'une recherche positive, des établissements de santé susceptibles de prendre en charge des personnes séropositives ou de délivrer un traitement prophylactique en cas de risque récent de transmission du VIH. L'offre de dépistage proposée par la structure doit s'inscrire dans le réseau des professionnels de la prévention, du dépistage et du soin de l'infection à VIH, ainsi que des associations de malades ou d'usagers du système de santé, tel que coordonné par le Comité de coordination de la lutte contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (COREVIH) dans le territoire duquel est située la structure.

- la garantie des règles d'hygiène et d'élimination des déchets, avec des conditions d'hygiène et d'asepsie indispensables au respect de l'environnement et des personnes, notamment un point d'eau et un système d'élimination des DASRI.

- la procédure d'assurance qualité mise en œuvre pour la réalisation du TROD doit être formalisée dans un document écrit qui consigne notamment les modalités de proposition des tests dans des conditions permettant de recueillir un consentement éclairé, les modalités de remise individuelle des résultats, dans des conditions garantissant la confidentialité, les modalités de traçabilité des tests réalisés et des résultats, ainsi que les documents administratifs nécessaires à la mise en place de l'activité dont l'attestation de souscription d'une assurance en responsabilité pour la réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VIH 1 et 2.

- l'évaluation de l'activité de réalisation TROD par la structure dans un bilan d'activité annuel adressé au directeur général de l'Agence régionale de santé territorialement compétente (59).

Le TROD est pratiqué sur sang total, sérum ou plasma, au moyen d'un réactif détectant l'infection à VIH 1 et 2 à lecture subjective, revêtu du marquage CE, dans les conditions prévues par cet arrêté.

En cas de résultat positif du TROD, le patient sera invité systématiquement à réaliser, auprès d'un médecin ou d'un établissement ou service de santé, un diagnostic biologique de l'infection à VIH 1 et 2 (Elisa combiné ± test de confirmation).

2.3 Etat des lieux du dépistage de l'hépatite C en France

2.3.1 Recommandations françaises

Une conférence de consensus réalisée par l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) en 1997 selon les méthodes de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (Andem) traitait du dépistage et du traitement de l'hépatite C (60).

Une recommandation professionnelle de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), publiée en janvier 2001, a traité du dépistage de l'hépatite C (en termes de populations à dépister et de modalités du dépistage) (61).

La recommandation de l'ANAES sur le dépistage de l'hépatite C (61) maintenait le principe d'un **dépistage ciblé des personnes à risque d'infection** préconisé dans la conférence de consensus de l'AFEF de 1997 (60). Le principe d'un dépistage de masse ou encore dépistage systématique du VHC dans la population générale n'était pas recommandé dans les deux textes (60, 61). Les populations cibles ont été identifiées en fonction de la prévalence du virus (<2 % ou >2 %). Le dépistage systématique des professionnels de santé n'était pas recommandé, ni celui des personnes ayant eu des actes invasifs (endoscopie, intervention chirurgicale sans transfusion, etc.) avant 1996 (mesures de désinfection universelle).

Enfin, la HAS a publié, en mars 2011, une recommandation en santé publique sur le dépistage biologique des hépatites B et C (62).

Dans cette recommandation, le test de dépistage recommandé était la recherche des anticorps anti-VHC sériques par un test immuno-enzymatique (EIA ou ELISA en anglais) de troisième génération. En cas d'Ac anti-VHC positifs, le contrôle de la sérologie était recommandé par un nouveau test EIA avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement, comme prévu dans la nomenclature des actes de biologie médicale. En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, le résultat à annoncer était contact avec le VHC. Dans cette situation, la HAS recommandait la recherche de l'ARN du VHC par PCR qualitative ou quantitative sur ce même deuxième prélèvement (62).

Le principe du dépistage ciblé sur facteurs de risque n'a pas été modifié dans les documents ultérieurs, en particulier les documents de synthèse élaborés sous la coordination de l'INPES pour l'hépatite C en 2007 (mise à jour de 2001) (7).

Il n'a pas non plus été remis en question par le Plan national de lutte contre les hépatites 2009-2012 (52). Toutefois, dans son rapport sur l'Évaluation du plan national de lutte contre les hépatites B et C 2013, le Haut Conseil de la santé publique indique que les recommandations concernant la population devant être dépistée sont ressenties comme obsolètes et devant être mises à jour (63). Une stratégie plus large que celle d'un dépistage ciblant les seuls groupes à risque, comme les usagers de drogues et les détenus, devrait être discutée à l'aune des données épidémiologiques récentes, en particulier compte tenu de la récente décision aux États-Unis de dépister systématiquement cette infection dans la tranche d'âge des baby-boomers (personnes nées entre 1945 et 1965) (64). Il précise également que les nouvelles recommandations de dépistage des hépatites B et C devront préciser la place des TROD (63).

Selon la recommandation de l'ANAES reprise par l'INPES, les personnes suivantes doivent être dépistées (7, 61) :

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

- personnes ayant eu un tatouage ou un piercing, de la mésothérapie ou de l'acupuncture, réalisés en l'absence de matériel à usage unique ou personnel ;
- personnes originaires ou ayant reçu des soins dans les pays à forte prévalence du VHC ;
- patients ayant un taux d'ALAT (alanine-aminotransférase) supérieur à la normale sans cause connue ;
- patients séropositifs pour le VIH ou porteurs du VHB.

De nouvelles recommandations de dépistage des viroses ont été récemment établies dans le cadre du rapport d'experts sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C (cf. 6. Perspectives).

2.3.2 Pratiques de dépistage

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

Elle permet d'étudier les tendances de l'activité de dépistage de l'infection à VHC et de suivre l'évolution des caractéristiques des personnes réalisant un test de dépistage et des personnes diagnostiquées positives pour le VHC (65).

► Réseau Rena-VHC

La surveillance du dépistage de l'hépatite C par le biais du réseau Rena-VHC a été mise en place en 2000. Ce réseau regroupait 114 laboratoires d'analyses de biologie médicale volontaires publics et privés répartis dans toute la France. La surveillance concernait l'activité de dépistage du VHC par les tests de biologie conventionnelle (Elisa), l'activité de contrôle en cas de sérologie initiale positive ou douteuse (autre Elisa, Riba ou recherche de l'ARN par PCR), ainsi que les caractéristiques sociodémographiques des personnes ayant un test de contrôle positif pour la première fois dans le laboratoire.

Sur la période 2000-2010, l'activité sérologique globale de dépistage des anticorps anti-VHC, définie comme le nombre total de sérologies anticorps anti-VHC réalisées quelle que soit l'indication (dépistage, contrôle et indication non précisée), a globalement augmenté de 31 %, passant de 223 000 tests en 2000 à plus de 290 000 en 2010. Cette évolution est fluctuante au cours de la période, avec une augmentation de +43 % de 2000 à 2005, une diminution de -15 % entre 2005 et 2007, et de nouveau une augmentation de +8 % entre 2007 et 2010.

Entre 2000 et 2010, le nombre total de tests positifs de contrôle (sérologies ou PCR) a diminué de -46 %, passant de 2 855 en 2000 à 1 535 en 2010. L'indicateur de contrôle de positivité (ICP) correspondant au nombre de tests positifs de contrôle (sérologies EIA/RIBA ou PCR) rapporté à l'activité sérologique globale a diminué de près de 59 % sur la période, ce qui tend à montrer un dépistage de l'hépatite C moins ciblé sur les facteurs de risque et plus systématique (65).

En 2007, une analyse spécifique des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et virologiques des 854 patients anti-VHC positifs nouvellement pris en charge par les pôles de référence la même année ou l'année suivant le dépistage (« dits dépistés récents ») a été menée (66).

L'hépatite C est le plus souvent découverte fortuitement, à l'occasion d'un bilan de santé (56,8 %), malgré l'existence d'une exposition à risque retrouvée pour 77,8 % des patients (cf. Tableau ci-dessous). La seconde circonstance de découverte est le dépistage sur facteurs de risque chez les moins de 50 ans et la démarche diagnostique chez les 50 ans et plus.

Les expositions à risque les plus fréquentes sont l'utilisation de drogues par voie intraveineuse chez l'homme (35,7 %) et la transfusion avant 1991 chez la femme (32,6 %).

Un stade avancé de la maladie est retrouvé chez 11,6 % des patients.

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques par sexe et âge des patients anti-VHC positifs « dépistés récents » nouvellement pris en charge par les pôles de référence en 2007, France, d'après l'Institut de veille sanitaire, 2009 (66).

	Hommes			Femmes		
	< 50 ans (n = 325)	≥ 50 ans (= 136)	p	< 50 ans (n = 177)	≥ 50 ans (= 216)	p
Circonstances de découverte^a (%)						
Fortuite	50,0	56,5		64,0	60,7	
Facteurs de risque	29,2	11,3	< 10 ⁻²	20,5	6,6	< 10 ⁻³
Démarche diagnostique	13,0	21,8		9,3	20,4	
Autres	7,8	10,4		6,2	12,3	
Expositions à risque^b (%)						
Transfusion avant 1991	12,0	24,2	< 10 ⁻²	16,3	45,7	< 10 ⁻³
Utilisation de drogues voie IV	40,8	22,7	< 10 ⁻³	23,7	3,8	< 10 ⁻³
Utilisation de drogues voie nasale ^c	16,4	3,0	< 10 ⁻³	12,4	1,0	< 10 ⁻³
Exposition professionnelle	0,6	2,3	NS	2,3	3,8	NS
Exposition nosocomiale	8,7	15,0	NS	14,2	21,1	NS
Autre exposition ^d	20,5	20,5	NS	30,6	14,8	< 10 ⁻³
Aucune exposition à risque retrouvée	17,4	25,4	NS	25,5	25,7	NS
Stade clinique à la prise en charge (%)						
Hépatite aiguë	1,2	-		3,1	0,6	
Hépatite chronique à Alat ^e normales	18,7	22,9		28,4	20,4	
Hépatite chronique	74,7	45,9	< 10 ⁻³	65,4	64,6	< 10 ⁻²
Cirrhose non décompensée	3,5	22,0		3,1	9,4	
Cirrhose décompensée	1,5	1,8		-	3,3	
Carcinome hépatocellulaire	0,4	7,3		-	1,7	

NS=non significatif au seuil = 5 %
^a Découverte fortuite = bilan de santé, bilan pré-transfusionnel ou don du sang ; démarche diagnostique = anomalie de la biologie hépatique, complication de cirrhose ou bilan d'un carcinome hépato-cellulaire.
^b Total > 100 % car possibilité de plus d'une exposition à risque
^c Dont 67 % sont également usagers de drogues IV en 2007
^d Autre exposition à risque : tatouage, piercing, patient originaire d'une zone d'endémie, proche anti-VHC positif, soins à l'étranger, acupuncture...
^e Alanine aminotransférases

► Données de l'Assurance maladie

L'analyse des données de l'Assurance maladie montre également une augmentation du nombre de sérologies Ac anti-VHC réalisées et remboursées par le régime général en France métropolitaine de 2000 à 2011. Il est passé de 958 106 en 2000 à 1 950 866 en 2011, soit une augmentation de +104 % sur la période (sources : Biolam, exploitation : InVS). Ces données concernent uniquement les actes de biologie réalisés en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation dans un établissement de santé privé à but lucratif. Le champ de ces données ne couvre pas les actes réalisés en établissements de santé publics en hospitalisation ou en consultations externes (65).

► Enquête Labo Hep

L'Institut de veille sanitaire a réalisé une enquête nationale sur l'activité de dépistage des hépatites B et C en France en 2010 (LaboHep) (67). Cette enquête a montré que le réseau RenaVHC/B surestime, en 2010, le nombre moyen de tests anti-VHC réalisés et sous-estime l'ICP des laboratoires privés et publics. C'est pourquoi l'enquête LaboHep, conduite tous les 3 ans, s'est substituée au réseau RenaVHC/B pour suivre l'évolution de l'activité de dépistage des anticorps anti-VHC et de l'Ag HBs en France.

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

L'activité sérologique globale anti-VHC réalisée en 2010 par l'ensemble des laboratoires d'analyse médicale français a été estimée à **3,4 millions** [IC95 % : 3,1 – 3,7 millions] et l'ICP à 0,9 % [IC 95 % : 0,8 - 1,1]. Rapportée à la population, l'activité sérologique globale anti-VHC est estimée à 53 pour 1 000 habitants.

Le nombre de tests confirmés positifs pour la première fois en 2010 a été estimé à 29 518 [IC95 % : 23 632 – 35 405]. Rapporté à la population, il est estimé à 46 pour 100 000 habitants.

L'indicateur de contrôle de positivité (ICP) est estimé à 0,9 % [IC 95 % : 0,8 – 1,1] pour l'ensemble des laboratoires d'analyse français, ce qui est très proche de la prévalence des anticorps anti-VHC de 0,84 % estimée en population générale métropolitaine en 2004, ce qui suggère que le dépistage reste insuffisamment ciblé sur les facteurs de risque.

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

L'enquête nationale LaboHep 2010 confirme donc que l'activité de dépistage est élevée, mais insuffisamment ciblée sur les populations les plus exposées (67).

► **Données issues des CDAG**

Les CDAG adressent annuellement à l'InVS les nombres de dépistages des anticorps anti-VHC positifs et négatifs depuis 2000 par sexe et tranche d'âge. Leurs données complètent ainsi les données de dépistage issues des autres systèmes de surveillance détaillées ci-dessus.

Entre 2000 et 2009, le nombre de sérologies anticorps anti-VHC réalisées par les 78 CDAG ayant participé en continu à la surveillance est passé de 18 410 à 46 460, ce qui correspond à une augmentation de 152 % sur l'ensemble de la période, soit une augmentation annuelle moyenne de 10 %. Au cours de la même période, la proportion de tests anticorps anti-VHC positifs a diminué, passant de 2,2 % en 2000 à 0,5 % en 2009 (65).

► **Pratiques de dépistage en médecine générale**

L'INPES réalise à intervalles réguliers les Baromètres Santé Médecins généralistes, enquêtes déclaratives décrivant les opinions et les pratiques des médecins libéraux en matière de prévention.

Les pratiques des médecins généralistes en termes de proposition de sérologie de dépistage de l'hépatite C aux patients à risque sont documentées dans le Baromètre Santé MG 2009, enquête téléphonique auprès de 2 083 médecins généralistes de France métropolitaine exerçant une activité libérale. Les praticiens interrogés proposent la sérologie VHC prioritairement aux usagers de drogues par voie intraveineuse : plus des trois quarts des médecins (76,6 %) déclarent leur proposer ce dépistage de manière systématique, et près d'un sur six (16,1 %) déclare le faire « souvent ». La proposition de sérologie du VHC est également fréquente pour les personnes transfusées avant 1992, puisque déclarée « systématique » par près de 3 médecins sur 5 (59,5 %). A l'inverse, les praticiens proposent de manière moins fréquente ce dépistage aux personnes ayant une asthénie importante et durable (28,4 % déclarent le proposer « systématiquement »), aux personnes ayant un tatouage ou un piercing (21,7 %), ainsi qu'aux personnes ayant subi un acte chirurgical ou médical invasif (17,6 %) (68).

► **Chez les usagers de drogues**

Dans l'enquête Coquelicot, le niveau de dépistage des usagers de drogues est élevé. Plus de 91 % des UD déclarent avoir été testés au moins une fois dans leur vie pour le VHC et 95 % pour le VIH (24). Mais, si ce taux est élevé, le dernier test négatif déclaré a été réalisé 18 mois auparavant en moyenne (69).

L'enquête Coquelicot, renouvelée en 2011 et dont les résultats complets ne sont pas encore publiés, devrait permettre de connaître la proportion d'usagers de drogues ayant fait un dépistage (dont dépistage <6 mois) et la proportion connaissant leur statut de sérologie positive.

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

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

En 2006, parmi les 3 349 individus ayant répondu à l'enquête, 81,4 %, soit la grande majorité de usagers, déclaraient avoir été testés pour l'infection à VHC. L'ancienneté médiane de ces tests était de 6 mois (moyenne 11,5). La part des tests datant de plus d'un an était de 26,4 % (70).

En 2008, parmi les 3 138 individus ayant répondu à l'enquête, seuls 16,2 % des usagers des CAARUD déclaraient ne s'être jamais fait dépister pour le VHC, contre 18,6 % en 2006. Si l'on considère seulement les injecteurs, actuels ou anciens, seuls 8,9 % déclaraient ne jamais avoir pratiqué de test de dépistage pour l'hépatite C. Cependant, si les conduites à risque persistent, ces dépistages sont rapidement obsolètes. Or, pour plus de la moitié de ceux qui ont reçu un résultat négatif (56,9 %), celui-ci datait d'au moins 6 mois. Il s'avère même que c'est chez les injecteurs récents, les plus à risque, que la part des tests datant de plus d'un an est la plus importante (30,4 % vs. 27,6 % pour le VHC) (71).

En 2010, parmi les 2 505 individus ayant répondu à l'enquête, seuls 16,0 % des usagers interrogés déclaraient ne s'être jamais fait dépister pour le VHC, mais ces données marquent une stagnation après la diminution observée entre 2006 et 2008 (72). Parmi les injecteurs actuels ou anciens, on observe même un léger recul de la pratique du dépistage, statistiquement significatif : en 2010, 11,8 % n'ont jamais pratiqué de test pour le VHC, contre respectivement 8,9 % pour l'année 2008. Cependant, la part des tests négatifs datant de moins de 6 mois progresse légèrement pour le VHC (44,8 % en 2010), mais son évolution reste non significative.

Une quatrième édition d'ENa-CAARUD a eu lieu en 2012, à laquelle 2 905 individus ont répondu. La part des usagers des CAARUD déclarant n'avoir jamais pratiqué de dépistage pour le VHC représente 13,3 % (en baisse en 2012, après une stagnation en 2010). La part des tests négatifs datant de moins de 6 mois est de 47,1 % (en hausse par rapport à 2010). Parmi les injecteurs au moins une fois dans la vie, 7,8 % n'ont jamais pratiqué de test de dépistage pour le VHC (en baisse par rapport à 2010) (73).

► En milieu carcéral

Selon l'enquête Prévacar, dans les 145 unités de consultations et de soins ambulatoires (UCSA) ayant participé à l'enquête, si le dépistage des trois virus (VIH, VHC et VHB) est proposé systématiquement à l'entrée en détention par 95 % des unités, seules 51 % déclarent renouveler la proposition de dépistage en cas de refus à l'arrivée (74). Pour 50 % des UCSA, la recherche de l'ARN VHC est systématiquement réalisée sur le même prélèvement lorsqu'une sérologie est positive ; 10 % refont un prélèvement et 8 % des UCSA ont répondu ne pas savoir.

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

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

3.1 Recommandations existantes

A l'heure actuelle, peu de recommandations portant sur les TROD de l'infection par le VHC ont été publiées par les institutions nationales d'évaluation ou sociétés savantes dans les principaux pays occidentaux (Etats-Unis, Canada, Australie, Grande-Bretagne et autres pays d'Europe de l'Ouest). Dans la plupart des cas, les recommandations sur la stratégie de dépistage de l'infection par le VHC portent sur les tests biologiques de dépistage, la détermination des populations ciblées par le dépistage et les moyens d'augmenter l'offre de dépistage. Toutefois, la plupart n'abordent pas la question des TROD VHC. Seule une récente recommandation des *Centers for Disease Control and Prevention* aux Etats-Unis situant spécifiquement les TROD dans la stratégie de dépistage a été identifiée dans la littérature. Certaines évoquent la question des tests buvards et des prélèvements salivaires.

3.1.1 Recommandations de la *Food and Drug Administration* (FDA)

En juin 2010, la FDA a autorisé la mise sur le marché du test rapide OraQuick® HCV dans les conditions suivantes :

- le test est indiqué pour la détection qualitative des anticorps anti-VHC à partir de sang total (EDTA, *sodium heparin*, *lithium heparin and sodium citrate*) recueilli par un prélèvement veineux chez les individus de 15 ans et plus ;
- la vente et la distribution sont restreintes à une utilisation sur prescription d'un clinicien ;
- la notice d'utilisation doit spécifier la formation spécifique et l'expérience que les praticiens doivent avoir pour utiliser le dispositif².

En février 2011, la FDA a autorisé l'utilisation du test rapide OraQuick® HCV pour la détection qualitative des anticorps anti-VHC à partir de sang total capillaire³.

En novembre 2011, le test Oraquick® a été qualifié par la FDA de « *waived test* » selon la réglementation du « *Clinical Laboratory Improvements Amendments (CLIA)* ». Cette autorisation CLIA élargit l'accès au test aux personnes à risque d'infection par le VHC en permettant l'utilisation de ce test hors des laboratoires traditionnels tels que dans les cabinets médicaux, dans les services d'urgence, dans les départements de santé publique des cliniques, ainsi que dans des sites de dépistage et de conseil gratuit⁴.

3.1.2 Recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)

Aux Etats-Unis, le dépistage de l'hépatite C est ciblé sur des individus à risque d'infection par le VHC depuis 1998, en particulier les sujets avec des antécédents d'usage de drogues, sujets en hémodialyse, sujets ayant reçu une transfusion ou greffe d'organes avant 1992, ou des sujets avec

² http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080027a.pdf

³ http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/p080027s001a.pdf

⁴ <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/ucm281524.htm>

une exposition reconnue au virus (personnel médical après exposition à du matériel contaminé, nouveau-nés de mère VHC positive) ou encore chez des sujets avec une inflammation hépatique biologiquement documentée (75). En 1999, les CDC ont recommandé un dépistage en routine de l'hépatite C chez tous les sujets infectés par le VIH (76, 77). En 2003, les CDC ont publié des recommandations sur les tests biologiques recommandés, ainsi que sur les conditions de restitution des résultats (78).

En 2012, les CDC ont élargi les recommandations de dépistage de l'hépatite C (au moins un test) à toutes les cohortes de naissance nées entre 1945 et 1965 indépendamment de leurs facteurs de risque, en raison de la plus grande prévalence de l'infection dans cette population qui représente près de $\frac{3}{4}$ de l'ensemble des infections par VHC aux Etats-Unis (64, 79).

Le 7 mai 2013, les CDC ont émis de nouvelles recommandations incluant les TROD (80).

La séquence de diagnostic recommandée pour identifier une infection actuelle par le VHC est la suivante :

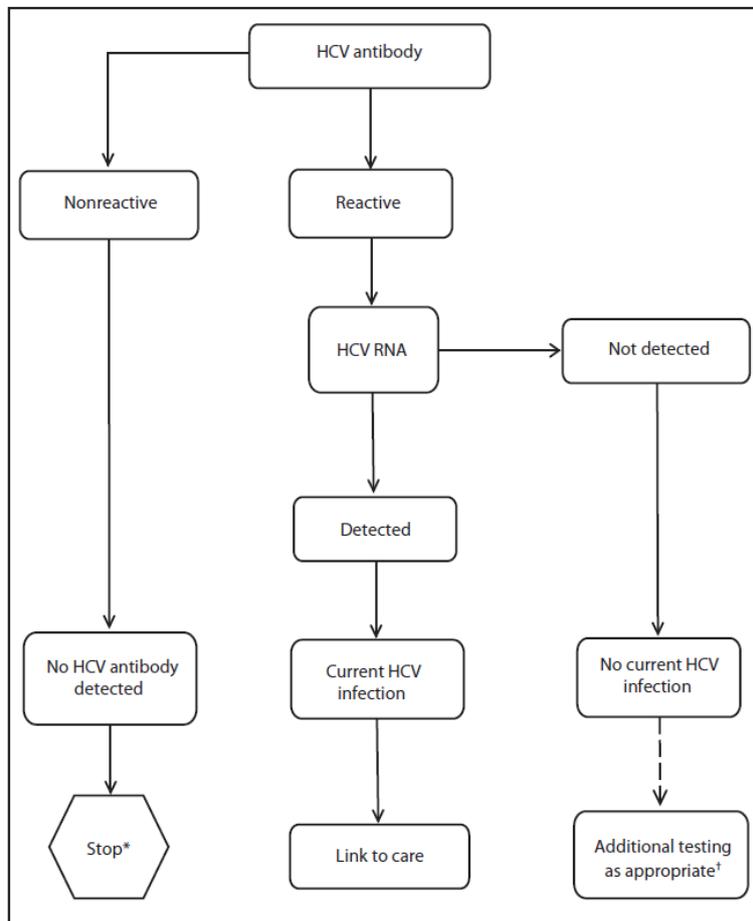
- 1) Test initial des anticorps anti-VHC : cette recherche doit être réalisée par un test ayant reçu l'autorisation de la FDA, c'est-à-dire soit le test rapide Oraquick® HCV, soit un test de laboratoire. Quel que soit le test, le résultat doit être présenté comme réactif ou non réactif. En cas de non-réactivité, aucune autre investigation n'est nécessaire, sauf en cas d'exposition récente au VHC (recherche ARN) ;
- 2) Test de l'ARN viral : cette recherche doit être réalisée par un test ayant reçu l'autorisation de la FDA sur du sang ou sérum d'individus à risque ayant eu un test initial positif. Ce test nécessite soit une deuxième ponction veineuse en cas de positivité, soit une unique ponction veineuse avec collecte initiale de deux échantillons, soit un même prélèvement utilisé pour les 2 tests, soit un prélèvement sanguin séparé en cas de recherche d'anticorps par le TROD Oraquick® sur sang capillaire.

Pour les individus chez qui un ARN viral n'a pas été détecté mais désireux de distinguer une vraie positivité d'une fausse positivité avec le test initial de recherche des anticorps anti-VHC, un second test peut être pratiqué, sous réserve qu'il soit approuvé par la FDA et qu'il soit différent du premier.

Une seconde recherche d'ARN viral peut être réalisée si le sujet est susceptible d'avoir eu un contact avec le VHC dans les 6 mois précédents, ou si le sujet présente des signes cliniques d'infection par VHC, ou s'il y a un doute sur les conditions de transport et de conservation de l'échantillon.

Figure 1. Séquence de dépistage recommandée pour identifier les infections à VHC active d'après l'American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Diseases Society of America, 2014 (81)

FIGURE. Recommended testing sequence for identifying current hepatitis C virus (HCV) infection



* For persons who might have been exposed to HCV within the past 6 months, testing for HCV RNA or follow-up testing for HCV antibody is recommended. For persons who are immunocompromised, testing for HCV RNA can be considered.

† To differentiate past, resolved HCV infection from biologic false positivity for HCV antibody, testing with another HCV antibody assay can be considered. Repeat HCV RNA testing if the person tested is suspected to have had HCV exposure within the past 6 months or has clinical evidence of HCV disease, or if there is concern regarding the handling or storage of the test specimen.

Cet algorithme a été introduit dans les recommandations sur le dépistage, la prise en charge et le traitement de l'hépatite C de l'Association américaine de l'étude sur le foie et de la Société américaine des maladies infectieuses (81).

Par ailleurs, les CDC ont émis en 2012 des recommandations sur les conditions de restitution des résultats des tests et d'accompagnement des personnes infectées par le VHC (64, 79).

L'accompagnement des résultats prévoit la transmission des conseils suivants :

- Prendre contact auprès d'un professionnel de santé (soit un médecin généraliste soit un spécialiste en hépatologie, gastro-entérologie ou maladies infectieuses) pour :
 - Une évaluation clinique du stade de l'atteinte hépatique chronique ;
 - Des conseils sur les options de traitement et stratégies thérapeutiques envisageables ;
 - Des conseils sur la surveillance de la fonction hépatique, même si un traitement n'est pas recommandé.
- Protéger le foie vis-à-vis d'autres agents néfastes, notamment en :
 - Considérant une vaccination contre les hépatites A et B ;

- Réduisant ou stoppant sa consommation d'alcool ;
- Évitant de nouveaux médicaments, incluant les médicaments à prescription médicale facultative et les plantes, sans avoir pris au préalable conseil auprès d'un professionnel de santé ;
- Obtenant une évaluation du risque associé au VIH et réalisant un dépistage du VIH.
- Pour les personnes en surpoids (BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$) ou obèses (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$) :
 - considérer une prise en charge de la perte de poids ou perdre du poids ;
 - avoir une alimentation saine et équilibrée et avoir une activité physique régulière.
- Afin de minimiser le risque de transmission à autrui :
 - Ne pas donner son sang, tissu ou sperme ;
 - Ne pas partager des instruments qui pourraient être en contact avec le sang, tels que les brosses à dents, dentiers, rasoirs et coupe-ongles.

Un dépistage des conduites à risque vis-à-vis de la consommation d'alcool et un accompagnement spécifique à la prise en charge de la réduction de la consommation d'alcool sont préconisés.

Les recommandations précisent également que le lien avec la prise en charge et l'accès aux soins et au traitement est essentiel pour réduire le fardeau associé à la maladie. Des démarches proactives pour orienter les personnes infectées sont nécessaires, en particulier pour celles qui rencontrent des barrières d'accès aux soins (par exemple, prise de rendez-vous, suivi des patients).

3.1.3 Recommandations du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)

En décembre 2010, le NICE a débuté une évaluation technologique du test Oraquick® HCV. D'après les informations disponibles sur le site internet de l'Agence britannique, cette évaluation a été suspendue en août 2011 suite à une décision du fabricant de retirer sa demande⁵.

En décembre 2012, le NICE a émis des recommandations sur les différents moyens de promouvoir et d'offrir un accès au dépistage aux personnes à risque d'infection par les hépatites B et C (82).

Cette recommandation n'aborde pas spécifiquement les TROD. Même si le prélèvement veineux reste la méthode de prélèvement de référence, elle reconnaît que les tests sur sang total séché présentent une haute sensibilité et spécificité et peuvent être utiles dans certaines circonstances particulières où les individus présentent un accès veineux difficile, ont une phobie des seringues, ou dans les lieux où le matériel et l'expertise nécessaires au prélèvement sanguin ne sont pas disponibles (par exemple, dans les services spécialisés pour usagers de drogues ou dans les prisons). Elle reconnaît également l'intérêt des tests sur prélèvement salivaire, qui peuvent être mieux acceptés par certains individus en raison de leur caractère non invasif. Toutefois, ces tests présentent une plus faible sensibilité et spécificité que les tests sanguins, et leur résultat nécessite donc d'être confirmé par un prélèvement sanguin avant d'affirmer la positivité des anticorps anti-VHC et réaliser une PCR.

Concernant le dépistage, le NICE souligne en particulier :

- la nécessité pour les médecins généralistes ou les infirmières de proposer un dépistage des hépatites B et C chez les individus à haut risque d'infection, particulièrement les migrants provenant de zone à moyenne ou forte prévalence, les usagers de drogues, les homosexuels masculins. Ce dépistage doit être annuel en cas de persistance du risque (Recommandation 3).

- l'intérêt de la mise en œuvre d'un dépistage anonyme systématique à l'entrée dans les prisons et des services d'immigration, ainsi que dans les services d'accueil aux usagers de drogues (Recommandations 5 et 6). Dans ces derniers ainsi que dans les prisons, l'utilisation de tests sur goutte de sang séché « tests buvards » est recommandée pour les individus ayant un abord veineux difficile.

⁵ <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=13303>

La recommandation mentionne également la nécessité d'étendre les programmes pilotes en cours dans lesquels les pharmaciens d'officine ont pu proposer des prélèvements de sang total à partir de papiers buvards, notamment pour les pharmaciens impliqués dans des programmes d'échanges de seringues, en raison de l'absence suffisante de preuve pour recommander ce service à l'ensemble de la profession des pharmaciens d'officine (82).

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

Selon la directive européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (55), les TROD sont soumis, de la même façon que les tests ELISA conventionnels, à la procédure de marquage CE dans le cadre de leur mise sur le marché (56). Leurs performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) doivent donc respecter les spécifications techniques communes (cf. Tableau 1) qui précisent les critères déterminant la sensibilité diagnostique des tests rapides. Ces critères sont les mêmes que pour tous les réactifs de dépistage des anticorps anti-VHC.

Ainsi, tous les échantillons positifs (sur la base de 400 échantillons représentant différents stades de l'infection et différents profils d'anticorps, différents génotypes et sous-types) doivent être détectés par le dispositif. La sensibilité en phase précoce de l'infection, estimée sur 20 panels de séro-conversion, doit représenter l'état de l'art.

Seules les conditions en termes de spécificité diffèrent légèrement : la spécificité doit être d'au moins 99 % pour les tests rapides et de 99,5 % pour les autres réactifs, sur la base respectivement de 1 000 et 5 000 échantillons négatifs de donneurs de sang non sélectionnés.

Tableau 2. Spécifications Techniques Communes pour la mise sur le marché européen des dispositifs de diagnostic de l'hépatite C d'après la décision de la Commission Européenne du 3 février 2009 (2009/886/CE) (56)

	Ac anti-VHC
Sensibilité diagnostique	100 %
Spécificité diagnostique (hors tests rapides)	99,5 %
Spécificité diagnostique (tests rapides)	> 99 %

Le marché des TROD de l'infection VHC était inexistant en France avant 2008.

La revue de la littérature a porté sur tous les TROD de l'infection VHC commercialisés en France depuis le 1^{er} janvier 2011 et ayant obtenu le marquage CE par un organisme notifié, à savoir les trois dispositifs suivants : Oraquick® HCV (Orasure technologies, USA) disponible depuis le second semestre 2010, Toyo® HCV (TurkLab, Turquie) disponible depuis mars 2010, et Signal® HCV (Span Diagnostics, Inde) disponible depuis le second semestre 2010.

Depuis la publication de la note de cadrage, le test Multisure® HCV (MP Biomedicals, USA) a obtenu le marquage CE et est commercialisé en France. Le test Signal HCV n'est quant à lui plus commercialisé en France depuis 2011 en raison d'un défaut de sensibilité (cf. 4.2.3).

Tableau 3 : Caractéristiques des troussees rapides d'orientation diagnostique commercialisées en France

Nom du test	Fabricant / distributeur	Principe	Antigènes utilisés	Matrices	Délai lecture résultats (en minutes)
Oraquick® HCV	Orasure technologies, (USA) / Meridian Bioscience Europe	Immunochromatographie à flux latéral	Antigènes de la capsidite et NS3, NS4 du génome VHC	Sérum, plasma, sang capillaire, Liquide cravculaire	20-40
Toyo®	Turklab, (Turquie) / Nephrotek	Immunochromatographie à flux latéral	Antigènes de la capsidite et NS3, NS4 et NS5 du génome VHC	Sérum, plasma, sang capillaire,	15-20
Signal HCV® ^{††}	Span Diagnostics, (Inde) / Biolyis	immunofiltration	Antigènes de la capsidite et NS3, NS4 et NS5 du génome VHC	Sérum, plasma	2-10
Multisure®	MP Biomedicals (USA) / Nephrotek	Immunochromatographie en phase solide indirecte	Antigènes de la capsidite et NS3, NS4 et NS5 du génome VHC	Sérum, plasma, sang capillaire,	15

Les tests Oraquick® et Toyo® sont des tests par immunochromatographie à flux latéral, et le test Signal est un test par immunofiltration.

Seul le test Oraquick® HCV a été développé pour l'ensemble des matrices biologiques : liquide cravculaire, sang total, sérum et plasma. Toyo® HCV et Multisure® HCV peuvent être utilisés sur sang total, sérum et plasma, et Signal® HCV uniquement sur sérum et plasma.

La revue de la littérature a porté sur les tests commercialisés en France depuis 2011 et a eu pour objectif d'évaluer les performances analytiques et cliniques de l'ensemble des tests disponibles.

3.2.1 Principales sources de données

Les données de performance présentées dans ce chapitre sont issues de quatre sources principales de données : les performances affichées par les fabricants, les évaluations réalisées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) chargée notamment du contrôle du marché des réactifs, les évaluations réalisées par le Centre national de référence des hépatites B, C et delta, ainsi qu'une revue de la littérature.

3.2.2 Performances affichées par les fabricants

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

Les principales performances affichées par les fabricants des TROD marqués CE et distribués en France sont présentées dans le Tableau 4, ci-dessous.

^{††} Ce test n'est plus commercialisé en France depuis 2011.

Tableau 4 : Performances des TROD (hors séroconversion) marqués CE et distribués en France, selon les fabricants

Nom du test	Population	Référence standard	Matrice	Performances annoncées				Références	
				Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative		Résultats ininterprétables ou douteux
Oraquick® HCV (Ora-sure technologies, USA)	450 échantillons de sujets à risque faible de VHC dont le statut VHC est inconnu	ELISA et recombinant strip immuno-blots assay RIBA et PCR	Salive	99,2 % [95,5 – 100]	100 % [99,2 – 100]			Aucun rapporté pour OraQuick® HCV	Lee <i>et al.</i> , 2010 (83)
			Sang total	100 % [97,0 - 100]	100 % [99,2 – 100]				
			Sang capillaire	100 % [97,0 - 100]	100 % [99,2 – 100]				
			Plasma	100 % [97,0 - 100]	99,8 % [98,8– 100]				
			Sérum	100 % [97,0 - 100]	99,8 % [98,8 – 100]				
Oraquick® HCV (Ora-sure technologies, USA)	2 206 échantillons de sujets à risque de VHC ou présentant des signes d'hépatite	ELISA et RIBA® et PCR	Salive n=2 176	98,1 % [96,9 - 99,0]	99,6 % [99,2 - 99,9]	99,3 %	99,0 %	Non rapporté pour Ora-Quick® HCV 23 statuts indéterminés avec la méthode de référence exclus de l'analyse	Lee <i>et al.</i> , 2011 (84)
			Sang total n=2 178	99,7 % [99,9 -100,0]	99,9 % [99,5 - 100,0]	99,7 %	99,9 %		
			Sang capillaire n=2 177	99,7 % [99,0 -100,0]	99,6 % [99,6 - 100,0]	99,9 %	99,9 %		
			Plasma n=2 179	99,9 % [99,3 -100,0]	99,9 % [99,5 - 100,0]	99,9 %	99,9 %		
			Sérum n=2 180	99,9 % [99,3 -100,0]	99,9 % [99,6 - 100,0]	99,9 %	99,9 %		
Oraquick® HCV (Ora-sure technologies, USA)	1 207 échantillons de sujets à risque de VHC ou présentant des signes d'hépatite	EIA et RIBA et PCR	Sang total	99,5 % [98,4 – 99,9]	99,0 % [98,0 – 99,6]	-	-	Absence de test invalide pour OraQuick® HCV 9 statuts indéterminés avec la méthode de référence*	Notice d'utilisation américaine
Oraquick® HCV (Ora-sure technologies, USA)	1 670 échantillons de sujets à risques VHC avec des signes ou non d'hépatite	EIA et RIBA et PCR	Sang capillaire	97,9 % [96,6 – 98,8]	98,5 % [97,5 – 99,2]	-	-	Absence de test invalide pour OraQuick® HCV 10 sujets exclus en raison d'une lecture d'Oraquick >40 minutes 15 statuts indéterminés avec la méthode de référence*	Notice d'utilisation américaine

Tableau 4 : Performances des TROD (hors séroconversion) marqués CE et distribués en France, selon les fabricants

Nom du test	Population	Référence standard	Matrice	Performances annoncées				Références	
				Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative		Résultats ininterprétables ou douteux
Oraquick® HCV (Ora-sure technologies, USA)	707 échantillons dans des « <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i> »	EIA et RIBA et PCR	Sang capillaire n=665	97,0 % [92,5 – 98,9]	98,9 % [97,6 – 99,6]	-	-	Absence de test invalide pour OraQuick® HCV 42 exclus dues à des déviations de protocole	Notice d'utilisation américaine
	(CLIA) par des nouveaux utilisateurs non formés		Sang total n=703	97,8 % [93,7 – 99,6]	98,9 % [97,6 – 99,6]	-	-	Absence de test invalide pour OraQuick® HCV 4 exclus dues à des déviations de protocole	
Toyo® (Türklab, Turquie)	523 échantillons anti-HCV positifs (tout génotype)	EIA (Vitros Eci anti-HCV)	Sérum, plasma (n=400)	99,8 % [99,2 - 100,0]					Document fabricant (marquage CE)
			Sang total (n=123)	100 %					
Toyo® (Türklab, Turquie)	496 échantillons de donneurs de sang	EIA (HCV version 3.0 Abbott AxSYM)	Sérum et plasma	-	100 %				Document fabricant (marquage CE)
Toyo® (Türklab, Turquie)	562 échantillons de donneurs de sang	EIA (HCV version 3.0 Abbott AxSYM)	Sérum et plasma	-	100 %				Document fabricant (marquage CE)
Toyo® (Türklab, Turquie)	250 échantillons « cliniques »	EIA (HCV ab Radim)	Sérum et plasma	-	100 %				Document fabricant (marquage CE)
Toyo® (Türklab, Turquie)	229 échantillons de femmes enceintes	EIA (Access immunoassay system V3)	Sérum et plasma	-	100 %				Document fabricant (marquage CE)
Toyo® (Türklab, Turquie)	150 échantillons frais	EIA (Vitros Eci anti-HCV)	Sérum	100 % [92,9 – 100,0]	100 % [96,3 – 100,0]				Document fabricant

Tableau 4 : Performances des TROD (hors séroconversion) marqués CE et distribués en France, selon les fabricants

Nom du test	Population	Référence standard	Matrice	Performances annoncées				Références	
				Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative		Résultats ininterprétables ou douteux
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	940 sujets VHC + recrutés dans un centre de recherche sur les maladies diarrhéiques au Bangladesh	ELISA Et/ou PCR Et séquençage	Sang total et plasma	97,6 % [96,6 – 98,5]				14	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	939 sujets VHC + recrutés dans un centre médical au Vietnam	CLIA Et/ou Test de l'acide nucléique Et/ou Génotypage		99,6% [99,1 – 100,0]				0	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	332 échantillons « VHC + » du centre de recherche sur les maladies diarrhéiques au Bangladesh	ELISA Et/ou PCR Et séquençage		98.2 % [96.8; 99.6]				1 indéterminé	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	39 échantillons internes « VHC+ »	RIBA et MPD HCV blot 3.0	Plasma	100 %				0	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	282 échantillons US commerciaux « VHC+ »	RIBA et MPD HCV Blot 3.0	Plasma	100 %				0	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	11 échantillons VHC+ du centre de sang d'Afrique du Sud	Test de l'acide nucléique	Sérum	100 %				0	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)

Tableau 4 : Performances des TROD (hors séroconversion) marqués CE et distribués en France, selon les fabricants

Nom du test	Population	Référence standard	Matrice	Performances annoncées				Références	
				Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative		Résultats ininterprétables ou douteux
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	100 échantillons européens commerciaux « VHC+ »	ELISA ou PCR	Plasma	99,0 % [97,0 – 100,0]				1	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	974 échantillons commerciaux « VHC – » issus de donneurs sains	PCR Ou RIBA Ou ELISA	Sérum et / ou plasma	-	99,6 % [99,2 – 100,0]			2 indéterminés	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	100 échantillons « VHC – » issus d'un panel européen de donneurs sains	HCV screening ELISA Abbott PRISM	Sérum et / ou plasma	-	93,0 % [88,0 – 98,0]			3 indéterminés	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	500 échantillons « VHC – » issus de donneurs sains de la Croix-Rouge	ELISA	Plasma	-	92,4 % [90,1 – 94,7]			35 indéterminés	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	874 sujets « VHC – » du centre de recherche sur les maladies diarrhéiques (ICDDR) - Bangladesh - panel A	ELISA	Sérum plasma	-	97,9 % [97,0 – 98,9]			4 indéterminés	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	174 sujets « VHC – » du ICDDR - panel B	ELISA	Sérum plasma	-	93,1 % [89,3 – 96,9]			9 indéterminés	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)

Tableau 4 : Performances des TROD (hors séroconversion) marqués CE et distribués en France, selon les fabricants

Nom du test	Population	Référence standard	Matrice	Performances annoncées				Références	
				Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative		Résultats ininterprétables ou douteux
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	110 sujets « VHC – » du ICDDR - panel C	ELISA	Sang total Et plasma	-	100 %			0	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	405 échantillons « VHC – » en interne	ELISA	Sérum plasma	-	99,3 % [98,4 – 100,0]			0	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	959 sujets « VHC – » d'un centre médical au Vietnam	Test de l'acide nucléique Et CLIA	Sérum plasma	-	96,1 % [94,9 – 97,4]			31 indéterminés	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	206 échantillons de femmes enceintes « VHC – » (en interne et ICDDR)	ELISA	Sérum plasma	-	99,5 % [98,6 – 100,0]			0	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	171 échantillons « VHC – » avec « maladies infectieuses positives » (Dengue, VHB, VHA, HIV, HTLV, CMV, EBV)	ELISA	Sérum plasma	-	97,7 % [95,4 – 99,9]			4 indéterminés	Notice d'utilisation française et Document fabricant (marquage CE)
Multisure® (MP Biomedicals, USA)	132 échantillons avec substances interférentes (bilirubine, lipide, protéines de haut poids moléculaire, maladie	ELISA	Sérum plasma	-	100 %			2 indéterminés	

Tableau 4 : Performances des TROD (hors séroconversion) marqués CE et distribués en France, selon les fabricants

Nom du test	Population	Référence standard	Matrice	Performances annoncées					Références
				Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative	Résultats ininterprétables ou douteux	
	auto-immune, diabète)								

* Dans l'analyse, les sujets dont le statut HCV était indéterminé avec la méthode de référence ont été considérés comme « VHC – » pour l'analyse en cas de test OraQuick® HCV positif et « VHC + » en cas de test OraQuick® HCV négatif.

- Sensibilité sur panels de séroconversion :

La sensibilité du test OraQuick® HCV en cas de séroconversion a été testée sur 19 échantillons de plasma issus de panels commerciaux provenant de personnes en cours de séroconversion suite à une infection par VHC (83).

Le délai moyen de détection de la séroconversion était de 61,3 jours par le dosage immunoenzymatique ELISA et de 56,4 jours dans le cas d'Oraquick® HCV. En moyenne, le test Oraquick® a donc détecté les anticorps 4,9 jours [IC 95 % : 1,4 – 8,3] avant le dosage immunoenzymatique.

Dans une autre étude, la sensibilité du test OraQuick® HCV en cas de séroconversion a été testée sur 27 échantillons de plasma issus de panels commerciaux provenant de personnes en cours de séroconversion suite à une infection par VHC (84). Le délai moyen de détection de la séroconversion était de 47,0 jours par le dosage immunoenzymatique ELISA et de 46,4 jours dans le cas d'Oraquick® HCV. Le test de dépistage rapide OraQuick® HCV a détecté des anticorps dirigés contre le VHC en moyenne 0,6 jour [IC 95 % : 0,1 à 1,4] avant le dosage immunoenzymatique à l'heure de lecture à 20 minutes.

Une autre étude réalisée sur 18 échantillons de plasma issus de panels commerciaux provenant de personnes en cours de séroconversion suite à une infection par VHC indique un délai moyen de détection de la séroconversion de 62,7 jours par le dosage immunoenzymatique ELISA et de 59,2 jours dans le cas d'OraQuick® HCV, soit un gain moyen de 3,6 jours [IC 95 % : 1,2- 5,9] (notice d'utilisation américaine).

La sensibilité du test Toyo® HCV en cas de séroconversion a été testée sur 30 échantillons de plasma issus de panels commerciaux provenant de personnes en cours de séroconversion suite à une infection par VHC (document fabricant). Les 30 séroconversions ont été correctement détectées, mais la notice d'utilisation ne précise pas les délais moyens de détection de la séroconversion.

La sensibilité du test Multisure® HCV en cas de séroconversion a été testée sur 26 échantillons de plasma issus de panels commerciaux provenant de personnes en cours de séroconversion suite à une infection par VHC (notice d'utilisation en français). Le délai moyen de détection de la séroconversion était de 32,1 jours par le dosage immunoenzymatique ELISA et de 30,39 jours dans le cas de Multisure® HCV (notice d'utilisation en français).

- Réactivité avec des échantillons VHC issus de génotypes et de sous-types divers :

L'aptitude du test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le VHC OraQuick® HCV à détecter l'infection liée à divers génotypes et sous-types a été évaluée à l'aide de deux plaques de performance VHC commerciales. Trente-deux échantillons de plasma VHC positifs provenant de régions multiples, représentant 6 génotypes et 11 sous-types (1, 1a, 1b, 1a/b, 2, 2a, 2a/c, 3, 3a, 3b, 3a/b, 4, 4a, 4c/d, 4h, 5a et 6a) ont été testés. Tous les échantillons ont été positifs avec le test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le VHC OraQuick®. Trois échantillons VHC négatifs ont été inclus à la plaque et tous ont été négatifs avec le test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le VHC OraQuick® (notice d'utilisation en français).

L'aptitude du test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le VHC Multisure® HCV à détecter l'infection dérivée de divers génotypes et sous-types a été évaluée sur 223 échantillons de plasma VHC positifs, représentant 6 génotypes (1, 2, 3, 4, 5 et 6). Tous les échantillons ont été réactifs avec le test de dépistage rapide Multisure® HCV, à l'exception d'un jugé non déterminé (notice d'utilisation en français).

- Interférences :

Le test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le VHC Toyo® HCV a été évalué sur un total de 190 échantillons avec les substances interférentes suivantes : bilirubine (n=10), hémoglobine (n=10), triglycérides (n=10) et facteur rhumatoïde (n=160). Aucune de ces substances interférentes n'a eu d'impact sur la performance de dosage du test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le Toyo® HCV (document fabricant).

Le test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le VHC OraQuick® HCV a été évalué avec les substances interférentes suivantes : bilirubine 10 mg/dl, hémoglobine 500 mg/dl, lipide (trioleïne) 3 500 mg/dl, protéine. Aucune de ces substances interférentes n'a eu d'impact sur la performance de dosage du test aux concentrations indiquées (notice d'utilisation en français).

En outre, une étude a été effectuée pour évaluer l'effet potentiel des anticoagulants sur la performance du dosage. Des échantillons de sang total ont été prélevés par ponction veineuse auprès de 50 sujets VHC négatifs et testés pour le dépistage de 11 pathologies dans 3 types d'échantillon : sang total, plasma et sérum ; et 4 types d'anticoagulants : EDTA, héparine lithium, citrate de sodium et héparine sodium. Aucun effet spécifique de l'anticoagulant sur la performance du dosage n'a été observé (notice d'utilisation en français).

Le test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le VHC Multisure® HCV a été évalué sur 117 échantillons avec diverses substances interférentes (non précisées). Au total, 115 échantillons ont été négatifs, 15 étaient des faux-positifs et 2 étaient indéterminés (notice d'utilisation en français).

- Interférences sur matrice salivaire :

Le test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le VHC OraQuick® a été évalué avec les substances ou situations interférentes suivantes : gingivite, prothèses dentaires, tabac (à chiquer), aliments et boissons (aliments standards, boisson acide, boisson courante, boisson de base, boisson alcoolisée), produits d'hygiène buccale (brossage des dents, bains de bouche, blanchiment des dents) et médicaments (aspirine, warfarine/Coumadine/Jantoven). Aucune de ces substances ou situations interférentes n'a eu d'impact sur la performance de dosage du test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le VHC OraQuick® avec un temps d'attente de 15 minutes pour les aliments et les boissons et de 30 minutes pour les produits d'hygiène buccale (84).

- Reproductibilité :

La reproductibilité du test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le VHC OraQuick® a été testée dans 3 centres à l'aide de 3 lots de dispositifs de 5 manières différentes par 9 opérateurs (3 par centre). Une plaque comprenant 3 échantillons de plasma (1 négatif, 1 bas positif et 1 positif modéré) a été testée en aveugle. Globalement, la concordance entre les opérateurs, centres et lots de dispositifs fut de 100 % [IC 95 % : 99,5 - 100] pour l'échantillon négatif, de 100 % [IC 95 % : 99,5 - 100] pour l'échantillon bas positif et de 99,9 % [IC 95 % : 99,3 - 100 %] pour l'échantillon positif modéré (notice d'utilisation en français).

- Stabilité

Le test OraQuick® a été testé sur sang total stocké plusieurs jours dans diverses conditions de stockage. Le stockage du sang total jusqu'à 7 jours en milieu réfrigéré (2 à 8°C) et jusqu'à 3 jours aux températures de 15-30°C n'a pas modifié les performances du test (notice d'utilisation américaine).

3.2.3 Performances mesurées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Dans le cadre de ses missions de surveillance du marché des dispositifs de diagnostics *in vitro*, l'ANSM a réalisé un contrôle de marché de 3 TROD ayant reçu le marquage CE et distribués sur le marché français en 2011 (85). Le contrôle de marché a porté sur la vérification de la conformité des performances (sensibilité et spécificité) aux exigences essentielles de la directive 98/79/CE (55) et aux spécifications techniques communes (2009/886/CE) (56) sur des échantillons sériques et plasmatiques. Il a été réalisé dans un premier temps sur des échantillons sériques et plasmatiques issues d'échantillothèques. En cas de discordances avec les résultats attendus, des études complémentaires prospectives sur échantillons frais ont été menées.

Tableau 5 : Performances des TROD (hors séroconversion) marqués CE et distribués en France, contrôle de marché, d'après l'ANSM, 2012 (85).

Nom du test	Population	Matrice	Performances retrouvées		
			Sensibilité	Spécificité	Résultats ininterprétables
Oraquick HCV® (Orasure technologies, USA)	49 échantillons positifs dont 30 ARN positifs génotypés	plasma	30/30	19/19	
	49 échantillons congelés, positifs et négatifs (panel SFTS)	sérum	35/35	3/3	
	23 échantillons de séroconversion commerciaux	sérum	23/23	-	
Toyo HCV® (Turkclab, Turquie)	49 échantillons positifs dont 30 ARN positifs	plasma	30/30	19/19	
	49 échantillons congelés, positifs et négatifs (panel SFTS)	sérum	35/35	1/3	
	23 échantillons de séroconversion commerciaux	sérum	21/23	-	
	100 échantillons frais négatifs	sérum	-	88/100	
Signal HCV® (Span Diagnostics, Inde)	49 échantillons positifs dont 30 ARN positifs	plasma	29/30	9/13	1 ARN+ 6 ARN -
	49 échantillons congelés, positifs et négatifs (panel SFTS)	sérum	19/35	2/3	11 HCV + 1 HCV -
	23 échantillons de séroconversion commerciaux	sérum	9/23		9
	47 échantillons frais positifs	sérum	41/42	4/5	

Les résultats de ces études techniques sur panels congelés et échantillons frais de sérum et de plasma ont permis de conclure que :

- le test Oraquick® HCV est conforme aux critères d'acceptabilité de l'étude, basée sur les spécifications techniques communes ;
- le réactif Signal® HCV présente un défaut de sensibilité observé sur les échantillons frais et congelés ;
- le réactif Toyo® HCV est conforme aux critères d'acceptabilité de l'étude, basée sur les spécifications techniques communes.

Le distributeur français du réactif Signal® HCV a décidé de cesser la commercialisation en France suite à ce contrôle de marché (85).

3.2.4 Performances mesurées par l'étude du Centre national de référence des hépatites B, C et delta

Le Centre national de référence des hépatites B, C et delta de l'Hôpital Henri Mondor a mené une étude intitulée « Diagnostic de l'infection VHC dans le sang total capillaire et le liquide cravulaire à l'aide de tests rapides d'orientation diagnostique et de buvards », dont l'objectif était d'évaluer les performances cliniques des TROD disposant d'un marquage CE pour la détection des anticorps anti-VHC dans le sang total capillaire prélevé par auto-piqûre au bout du doigt et dans le liquide cravulaire, comparativement aux résultats sérologiques déterminés sur sérum à l'aide d'une méthode immuno-enzymatique (test de 3^{ème} génération).

Cette étude a été conduite auprès d'individus âgés de 18 ans ou plus, séropositifs pour le VHC (anticorps anti-VHC ± ARN viral), sans co-infection par le VIH, VHB et VHD, non immunodéprimés, répliquant ou non le virus, traités ou non par une chimiothérapie antivirale anti-VHC, vus en con-

sultation dans un service spécialisé d'hépatologie, ainsi que d'individus séronégatifs pour le VHC consultant ou hospitalisés dans le même service pour une cause non virale.

Les résultats préliminaires ont été présentés au congrès de l'AFEF et lors de la 18^{ème} journée annuelle GEMHEP en novembre 2013 (86).

Au total, 512 individus [54,5 % d'hommes, 53 ans d'âge médian (intervalle : 18-84)] ayant signé un consentement éclairé, séronégatifs (n=183) ou séropositifs [n=329 dont 92,1 % avec un ARN quantifiable (5,75±0,90 Log10 IU/mL) et 59,7 % infectés avec un génotype 1] pour le VHC ont été inclus. Chez chacun des individus, 4 TROD ont été réalisés : 3 tests [OraQuick® HCV Rapid Antibody test (Orasure), Toyo® anti-HCV (Turklab) et Labmen® HCV test (Turklab)] sur le sang total capillaire et le test OraQuick® sur le liquide cravculaire.

Parmi les 1 764 tests réalisés, les résultats étaient interprétables dans 99 % des cas (1 747/1 764).

La spécificité des tests à partir du sang total capillaire variait de 98,3 % à 100 % selon le test. La sensibilité clinique des tests était respectivement de 99,1 % (IC95 %: 97,4-99,8 %), 95,9 % (IC95 %: 93,1-97,8 %) et 63,1 % (IC95 %: 55,1-70,6 %) pour les tests OraQuick®, Toyo® et Labmen®. Seuls deux des trois individus faussement négatifs avec le test Oraquick® avaient un ARN quantifiable (ARN du VHC à respectivement 6,00 et 6,10 Log10 IU/mL), tandis que 10 sur 13 sujets faussement négatifs avec le test Toyo® avaient un ARN quantifiable [ARN médian : 5,80 Log10 IU/mL (intervalle : 2,30-6,65)].

La spécificité du test Oraquick® sur le liquide cravculaire était de 100 % (IC95 %: 97,9-100 %). La sensibilité clinique était satisfaisante [97,8 % (IC95 %: 95,6-98,9 %)]. Les anticorps anti-VHC n'étaient pas détectés chez seulement 7 sujets séropositifs et ce, malgré un ARN quantifiable chez 5 d'entre eux et la présence d'anticorps dans le liquide cravculaire chez 2 d'entre eux avec un test ELISA classique.

Tableau 6 : Performances des TROD marqués CE et commercialisés en France, d'après l'étude du Centre national de référence des hépatites B, C et delta

Nom du test	Population	Référence standard	Matrice	Performances annoncées		
				Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Résultats ininterprétables
Oraquick® HCV (Orasure technologies, USA)	512 patients (329 positifs, 183 négatifs)	Elisa (Vitros Eci anti-HCV test)	Liquide cravculaire	97,8 % [95,6 - 98,9]	100 % [95,6 - 98,9]	5*
			Sang total capillaire	99,1 % [97,4 - 99,8]	100 % [98,0 - 100]	1*
Toyo® HCV (Turklab, Turquie)			Sang total capillaire	95,9 % [93,1 - 97,8]	98,3 % [95,1 - 99,6]	10* et 9 individus non testés**
Labmen HCV® (Turklab, Turquie)			Sang total capillaire	63,1 % [55,1- 70,6]	100 % [95,2 - 100]	1

* Dans l'analyse, les échantillons avec résultats ininterprétables ont été considérés comme TROD négatif. ** en raison d'une quantité insuffisante de sang capillaire.

Selon les conclusions des auteurs, les performances retrouvées sont conformes aux données publiées. Les TROD se sont avérés simples d'utilisation, rapides et spécifiques, en particulier le test OraQuick® avec les deux matrices biologiques. L'utilisation des TROD à partir de liquide cravculaire ou de sang capillaire est donc très prometteuse pour un large dépistage de l'infection virale C dans les populations à risque.

Depuis la diffusion de ces données, le distributeur du réactif Labmen® HCV a décidé de ne pas le commercialiser en France.

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

Ils sont en attente de publication.

3.2.5 Performances issues de la revue de la littérature

3.2.5.1 Description des études retenues

Huit études indépendantes originales (87-94) ainsi qu'une méta-analyse (95) ont été identifiées par la revue systématique de la littérature incluant l'ensemble des études publiées depuis 2005 portant sur la performance des TROD de l'infection VHC commercialisés en France au 1^{er} janvier 2011 et ayant obtenu le marquage CE par un organisme notifié :

- 1 étude sur panels d'usagers de drogues testés en laboratoire (87) ;
- 1 étude sur panel informatif en laboratoire (88) ;
- 2 études sur des individus à risque testés « hors laboratoire » en milieu communautaire (89, 90) ;
- 3 études menées chez des patients avec un diagnostic d'hépatite C vus en consultation d'hépatologie en milieu hospitalier (91-93) ;
- 1 étude réalisée par l'armée américaine pour les besoins transfusionnels des soldats américains à des fins d'utilisation dans le cadre de dépistage rapide des donneurs de sang en situation d'urgence (94).

Quatre études étaient réalisées aux Etats-Unis (87, 89, 90, 94), une en Allemagne (92), une en Corée du Sud (93), une en Inde (88). Une seule étude française a été retrouvée (91).

Les paramètres de performance mesurés dans les 7 études retenues comprenaient, selon les cas, la sensibilité et la spécificité, la sensibilité de séroconversion (délai de détection par rapport au test ELISA), ainsi que, dans 2 études (90, 94), une appréciation de la performance opérationnelle (score subjectif variable en fonction des études évaluant la facilité de réalisation du test).

Dans ces études, les TROD VHC étaient comparés soit à des tests immuno-enzymatiques (EIA ou ELISA de 3^{ème} génération), soit à des techniques basées sur le principe de chemiluminescence ou à des algorithmes standards associant ces techniques et un test immunoblot (Western Blot, du type RIBA en cas de problème d'interprétation avec les tests sérologiques EIA (recommandations du CDC), voire à une détection de l'ARN viral par une technique PCR (90, 94).

Le caractère aveugle de la lecture des résultats a été précisé dans une étude seulement (88). Dans trois études, les résultats ont été interprétés indépendamment par au moins deux opérateurs différents (87, 89, 94).

3.2.5.2 Performances globales

Les populations étudiées et les résultats sont synthétisés par test et matrice et selon les études dans le tableau 7.

Dans deux études ayant inclus des scores de performance opérationnelle, cette dernière était considérée comme bonne ou très bonne.

Tableau 7 : Performances cliniques (hors séroconversion) des TROD marqués CE et commercialisés en France, selon la revue de la littérature

Nom du test	Population	Matrice	Référence standard	Performances annoncées			Références
				Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Résultats ininterprétables	
OraQuick® HCV (Orasure technologies, Inc)	1 100 échantillons d'usagers de drogues analysés en laboratoire	sérum n=1 083	Ortho VITROS anti-HCV <i>Chemiluminescent immuno-metric assay</i>	97,8 % [96,2 - 98,7]	99,6 % [98,7 - 99,9]	Non rapporté pour OraQuick® HCV 17 exclus (13 quantité insuffisante, 4 données manquantes)	Smith <i>et al.</i> , 2011 (87)
		sérum n=1 081	Ortho VITROS ± RIBA selon l'algorithme de dépistage du CDC	99,3 % [98,1 - 99,7]	99,5 % [98,4 - 99,8]	Non rapporté pour OraQuick® HCV 19 exclus (13 quantité insuffisante, 4 données manquantes, 2 statut RIBA indéterminé)	
OraQuick® HCV (Orasure technologies, Inc)	285 échantillons d'usagers de drogues et sujets à risque en milieu communautaire New York	salive	Ortho VITROS anti-HCV <i>Chemiluminescent immuno-metric assay</i>	94,4 % [90,4 - 96,8]	95,8 % [88,5 - 98,6]		Smith <i>et al.</i> , 2011 (89)
		salive	Ortho VITROS ± RIBA selon l'algorithme de dépistage du CDC	94,7 % [90,8 - 97,0]	92,1 % [83,8 - 96,3]		
	269 échantillons d'usagers de drogues et sujets à risque Seattle	salive n=265	Ortho VITROS	90,8 % [85,4 - 93,7]	98,6 % [92,4 - 99,8]	Non rapporté pour OraQuick® HCV 4 exclus (3 invalides, 1 donnée manquante)	
		salive n=264	Ortho VITROS ± RIBA selon l'algorithme de dépistage du CDC	92,2 % [87,5 - 95,2]	97,2 % [90,9 - 99,3]	Non rapporté pour OraQuick® HCV 5 exclus (3 invalides, 1 donnée manquante, 1 statut RIBA indéterminé)	
269 échantillons d'usagers de drogues et sujets à risque Seattle	sang capillaire n=266	Ortho VITROS	95,9 % [91,6 - 97,6]	100 % [94,9 - 100,0]	Non rapporté pour OraQuick® HCV 3 exclus (invalides)		
	sang capillaire n=265	Ortho VITROS ± RIBA selon l'algorithme de dépistage du CDC	97,4 % [94,1 - 98,9]	98,6 % [92,9 - 99,8]	Non rapporté pour OraQuick® HCV 4 exclus (3 invalides, 1 statut RIBA indéterminé)		

Tableau 7 : Performances cliniques (hors séroconversion) des TROD marqués CE et commercialisés en France, selon la revue de la littérature

Nom du test	Population	Matrice	Référence standard	Performances annoncées		Résultats ininterprétables	Références
				Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)		
OraQuick® HCV (Orasure technologies, Inc)	503 sujets à risque d'HCV en milieu communautaire urbain	salive	Elisa (Abott HCV EIA 2.0) ± RIBA ± PCR (Cobas Amplicor HCV test)	92,9 % [90,7 - 95,2]	99,5 % [98,8 - 100,0]	2 invalides 19 exclus (2 indéterminés, 17 données manquantes)	Drobnik <i>et al.</i> , 2011 (90)
OraQuick® HCV (Orasure technologies, Inc)	113 patients avec diagnostic d'hépatite C	salive	Combined EIA (Monalisa Ag-Ab-ULTRA) sur salive	94,6 % [88,6 - 97,5]	100,0 % [95,7 - 100,0]	5 échantillons invalides exclus de l'analyse	Larrat <i>et al.</i> , 2012 (91)
	et 88 indemnes en milieu hospitalier	sang capillaire	Combined EIA (Monalisa Ag-Ab-ULTRA) sur sang capillaire	97,4 % [92,5 - 99,1]	100,0 % [95,8 - 100,0]		
OraQuick® HCV (Orasure technologies, Inc)	137 patients avec un diagnostic d'hépatite C et 300 donneurs de sang	salive	Elisa (Architect) ± western Blot ± PCR (Cobas Amplicor HCV test)	97,8 % [93,2 - 99,4]	100,0 % [98,4 - 100,0]	Aucun rapporté avec Oraquick® 23 séra indisponibles	Cha <i>et al.</i> , 2013 (93)
	200 échantillons « VHC + » RNA + +200 échantillons « VHC - »	sérum	<i>immunoassay</i>	100,0 % [97,7 - 100,0]	100,0 % [97,7 - 100,0]	Aucun rapporté avec Oraquick®	
OraQuick® HCV (Orasure technologies, Inc)	335 échantillons de donneurs « VHC + » et 339 « VHC - »	plasma	Ortho HCV version 3.0 (EIA) ± RIBA ± charge virale	99,4 % [98,0 - 99,9]	99,7 % [98,6 - 100,0]	échantillons invalides exclus de l'analyse	O'Connell <i>et al.</i> , 2013 (94)
	84 échantillons de donneurs « VHC + » et 84 « VHC - »	sang total		98,8 % [94,3 - 99,9]	98,8 % [94,3 - 99,9]		
Toyo® HCV (Turklab)	84 sujets avec un diagnostic d'hépatite C et 105 sujets indemnes d'hépatite C en clinique	sérum	Architect anti-HCV test ± RIBA	99 % [97,2 - 100,0]	88 % [83,6 - 92,9]	4	Kant <i>et al.</i> , 2013 (92)
Signal® HCV (Span diagnostics Ltd, India)	3 lots de 100 échantillons issus de panels dont 44 « VHC + » et 56 « VHC - »	sérum		100 % [100,0 - 100,0]	100 % [100,0 - 100,0]	Aucun rapporté	Maity <i>et al.</i> , 2012 (88)

- Reproductibilité

La reproductibilité du test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le VHC OraQuick® a été testée de façon indépendante par 4 opérateurs de laboratoire formés sur l'ensemble des 1 100 échantillons issus du panel d'usagers de drogues. Globalement, la concordance entre les opérateurs, mesurée par le coefficient kappa, varie de 0,98 et 0,99 (87).

- Performances en cas de co-infection VIH

Dans l'étude de Smith *et al.*, parmi les 1 100 usagers de drogues, 43 étaient VIH positifs, dont 26 étaient VHC + (87). Le pourcentage de faux résultats négatifs pour le test OraQuick® HCV a été de 2,3 %. Cependant, la probabilité d'obtenir un résultat négatif n'était pas significativement associée au statut VIH positif pour ce test (OR ajusté = 4,68 [IC 95 % : 0,47 – 46,33], p = 0,188 et OR = 7,20 [IC 95 % : 0,60 – 86,05], p = 0,119).

Ces résultats sont cependant à considérer avec précaution, compte tenu de la faible taille de l'échantillon de sujets co-infectés (n=26).

Dans l'étude de Larrat *et al.*, parmi les 113 patients atteints d'hépatite, 17 étaient VIH positifs. Sur les six faux négatifs retrouvés sur matrice salivaire, 4 provenaient de sujets co-infectés (91).

- Sensibilité sur panels de séroconversion

Dans l'étude de O'Connell *et al.*, le test OraQuick® HCV a été utilisé sur 5 panels de séroconversion comportant un total de 54 échantillons sériques VHC + (94). Il a montré des performances constantes et la meilleure correspondance parmi les autres tests testés. Sur deux des 5 panels, il a été capable de détecter des anticorps dans le même temps que le test Elisa de 3^{ème} génération (Ortho HCV EIA) et a même été en mesure de détecter les anticorps plus rapidement que le test de référence sur les 2 autres panels.

Dans l'étude de Cha *et al.*, le test OraQuick® HCV a été utilisé sur 4 panels de séroconversion (93). La sensibilité du test à détecter les anticorps dans le temps était comparable aux tests Elisa de 3^{ème} génération (données détaillées non présentées).

- Stabilité

Dans l'étude de O'Connell *et al.*, les performances du test OraQuick® ont été testées sur sang total dans diverses conditions extrêmes de stockage et de tests pour les besoins de l'armée américaine (94). Lors d'un stockage durant 30 jours dans une chambre à température constante de 57°C et de la réalisation du test à température ambiante de 18 à 30°C, la sensibilité et la spécificité du test étaient respectivement de 97,6 % (IC 95 % = [92,4 - 99,6]) et de 100,0 % (IC 95 % = [96,5 – 100,0]).

Lors d'un stockage durant 30 jours dans une chambre à température constante de -20°C et de la réalisation du test à température ambiante de 18 à 30°C, la sensibilité et la spécificité du test était respectivement de 97,6 % (IC 95 % = [92,4 - 99,6]) et de 100,0 % (IC 95 % = [94,5 – 100,0]).

Lors de réalisation du test à 49°C, la sensibilité et la spécificité du test étaient respectivement de 97,6 % (IC 95 % = [92,4 - 99,6]) et de 100,0 % (IC 95 % = [96,5 – 100,0]).

3.2.5.3 Méta-analyse

Une seule revue systématique et méta-analyse des performances des TROD sur différentes matrices a été identifiée (95).

La revue systématique a conduit à évaluer, sur la période 2002-2012, toutes les études réalisées dans le monde chez des sujets de plus de 18 ans, quel que ce soit leur profil de risque, quelles que soient les conditions de réalisation (laboratoire ou hors laboratoire), et quel que soit le design de ces études (études transversales, cas-témoins, ou évaluations sur panels de sérum).

Sur les 10 026 articles identifiés, 52 ont été considérés pour analyse et 12 études ont été retenues. Parmi les 40 exclus, 27 n'étudiaient en fait pas les tests rapides, 4 étaient des revues ou des ar-

tibles d'opinion, 6 ne présentaient pas les tableaux de contingence (2x2) nécessaires et 3 étaient des abstracts.

Sept articles supplémentaires ont été identifiés sur la base de la bibliographie des articles analysés.

L'évaluation méthodologique et la qualité des études publiées ont été analysées grâce à l'outil QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) (96) et à l'aide de la grille de lecture STARD (*Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies*) (97).

Au total, 19 études étaient éligibles. Toutefois, une a été exclue de la méta-analyse en raison de données incohérentes.

Les performances poolées ont été détaillées pour l'ensemble des TROD par matrice, mais elles n'ont pu être fournies par test, selon les auteurs, en raison du manque de données adéquates par type de tests et de la présence de cellules vides dans les tableaux de contingence de certains tests.

L'absence d'une telle analyse limite son intérêt dans le cadre de cette recommandation.

Tableau 8. Performances des TROD par matrice, d'après la méta-analyse de Shivkumar *et al.*, 2012 (95)

Nom des tests considérés	Matrice	Performances poolées		Références
		Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	
- OraQuick HCV Rapid Antibody Test, - Dual Path Platform test	salive	97,1 % [94,7 - 98,4]	98,2 % [92,2 - 99,6]	Shivkumar <i>et al.</i> , 2012 (95)
- OraQuick HCV Rapid Antibody Test - Anti-HCV Ab rapid test - Bioeasy HCV Test - SM-HCV Rapid Test - Dual Path Platform test - Multiplo Rapid HIV/HCV Antibody Test	sang total ou capillaire	98,9 % [94,5 - 99,8]	99,5 % [97,5 - 99,9]	
- OraQuick HCV Rapid Antibody Test - Genedia HCV Rapid LF - SD Bioline HCV, - Hexagon HCV - Dual Path Platform test - Multiplo Rapid HIV/HCV Antibody Test - SM-HCV Rapid Test	sérum ou plasma	98,9 % [96,8 - 99,6]	99,7 % [99,3 - 99,9]	

Les TROD sur matrice salivaire présentent un taux plus important de faux négatifs que sur sang total ou sang capillaire, qui peut s'expliquer par une plus faible concentration en anticorps ou par une liaison moins forte dans le liquide cravculaire que dans les échantillons sanguins.

3.2.6 Synthèse

A l'issue de l'analyse de la littérature établie à partir de quatre sources de données (dossiers marquage CE des fabricants, contrôle de marché de l'ANSM, étude indépendante du CNR des hépatites B, C et delta d'Henri-Mondor, et études indépendantes publiées dans la littérature internationale), les résultats des performances des TROD disposant d'un marquage CE et commercialisés

en France sont homogènes et mettent en évidence une sensibilité et une spécificité élevées de ces tests.

Il convient cependant de noter que les performances des TROD ont été le plus souvent mesurées sur des échantillons sériques ou plasmatiques, beaucoup moins fréquemment sur sang total, sang capillaire et surtout sur salive.

Leurs performances sont néanmoins plus faibles sur sang total capillaire et surtout sur salive.

Par ailleurs, les analyses en fonction de la variété des souches virales sont limitées.

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

Les études conduites en laboratoire ont retrouvé une meilleure sensibilité qu'en pratique hors laboratoire (influence du sang capillaire fraîchement collecté *versus* sérum conservé ?, différence d'expertise technique ?).

Un nombre limité d'études (portant sur un faible nombre de patients) discute de l'influence de la co-infection avec le VIH sur les performances des tests. Un taux supérieur de faux négatifs apparaît rapporté en cas de co-infection.

Il n'a pas été établi d'écart de performance en phase de séroconversion. Ainsi, les tests évalués présentent une sensibilité de séroconversion au moins équivalente à celle des tests ELISA de 3^{ème} génération.

Tableau 9 : Synthèse des performances sur les matrices d'intérêt des tests rapides d'orientation diagnostique marqués CE et commercialisés en France à partir des seules études indépendantes

Matrices d'intérêt	Nom du test	Référence standard	Performances annoncées		Références
			Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	
Sang capillaire	Oraquick® HCV	Elisa	99,1 % [97,4 - 99,8]	100 % [98,0 - 100]	Etude du CNR Hépatites (non publiée)
		Elisa	95,9 % [91,6 - 97,6]	100 % [94,9 - 100,0]	Smith <i>et al.</i> , 2011 (89)
	Toyo® HCV	Elisa	95,9 % [93,1 - 97,8]	98,3 % [95,1 - 99,6]	Etude du CNR Hépatites (non publiée)
	Signal® HCV ⁷		NA	NA	
	Multisure® HCV		NA	NA	
Liquide cravculaire	Oraquick® HCV	Elisa	97,8 % [95,6 - 98,9]	100 % [95,6 - 98,9]	Etude du CNR Hépatites (non publiée)
		Elisa	94,4 % [90,4 - 96,8]	95,8 % [88,5 - 98,6]	Smith <i>et al.</i> , 2011 (89)
		Elisa	90,8 % [85,4 - 93,7]	98,6 % [92,4 - 99,8]	Smith <i>et al.</i> , 2011 (89)
		Elisa ± RI-BA® ± PCR	92,9 % [90,7 - 95,2]	99,5 % [98,8 - 100,0]	Drobnik <i>et al.</i> , 2011 (90)
		Elisa ± western Blot ± PCR	97,8 % [93,2 - 99,4]	100,0 % [98,4 - 100,0]	Cha <i>et al.</i> , 2013 (93)

⁷ Ce test n'est plus commercialisé en France depuis 2011.

De tous les tests disponibles en France, Oraquick® HCV test est le plus étudié, avec 7 études indépendantes identifiées, dont 5 portant sur les matrices d'intérêt comme la salive ou le sang capillaire. C'est également le test qui présente les meilleures performances. Sa sensibilité varie de 90,8 % à 97,8 % sur liquide cravculaire, et de 95,9 % à 99,1 % sur sang total capillaire. Sa spécificité varie de 95,8 % à 100 % en fonction des études sur liquide cravculaire, et de 98,8 % à 100,0 % sur sang capillaire.

Les performances des tests sur salive paraissent cependant légèrement inférieures que sur sang total capillaire.

Dans la littérature, aucune étude publiée sur matrice autre que sérum, indépendante des fabricants, n'a été retrouvée pour les autres tests. Les résultats de l'étude du CNR sont en attente de publication.

Le test Toyo® HCV a montré une moins bonne spécificité sur sérum dans l'étude de Kant *et al.* (92) (88 %), mais une bonne spécificité sur sang total capillaire dans l'étude menée par le CNR (98,3 %).

Les performances du test Signal® HCV établies sur sérum dans l'étude de Maity *et al.* (88) diffèrent des performances retrouvées par le contrôle de marché de l'ANSM (85), qui a conduit à l'arrêt de commercialisation du produit sur le marché français.

Aucune étude indépendante du fabricant n'a évalué les performances du test Multisure® HCV. Par ailleurs, il n'a pu être inclus dans le contrôle de marché réalisé par l'ANSM (85). Toutefois, une fréquence plus importante de résultats indéterminés semble rapportée avec ce test.

3.3 Efficacité clinique des tests rapides d'orientation diagnostique VHC

La recherche de la littérature a également été menée afin d'évaluer les bénéfices de l'utilisation de ces tests dans le cadre de la stratégie globale de dépistage de l'infection par le VHC et s'est intéressée à différents critères tels que le taux d'acceptation du TROD, le taux de réception des résultats du TROD et du test de confirmation de la charge virale, la proportion de sujets ayant bénéficié de conseils post-test, le délai de notification des résultats du TROD, l'accès à une prise en charge médicale en cas de test positif et son délai, la part d'infections par le VHC nouvellement diagnostiquées, le retard au diagnostic ou encore les éventuels changements de pratiques à risque.

L'analyse de la littérature n'a toutefois pas permis d'identifier des études portant sur ces critères permettant de documenter l'efficacité clinique des TROD VHC.

En effet, aucune étude n'a évalué les TROD, au-delà de leurs performances analytiques, sur des critères cliniques ou des critères centrés sur le patient.

En outre, très peu d'études randomisées visant à déterminer l'efficacité clinique du dépistage de l'hépatite C à partir de méthodes de prélèvements alternatifs auprès de populations à risque telles que les usagers de drogues ont été retrouvées dans la littérature.

Une étude visait à évaluer l'apport diagnostique du dépistage par prélèvement salivaire en pratique quotidienne dans une population d'usagers de drogues intraveineux dans 15 centres spécialisés en France (98). Sur les 128 sujets randomisés dans le groupe prélèvement veineux, le test de dépistage proposé soit dans le centre soit dans un laboratoire d'analyses indépendant n'a pu être réalisé chez 43 usagers de drogues en raison d'un accès veineux difficile. Dans le groupe prélèvement salivaire, les 145 individus ont tous été testés, mais chez 2 individus, le test n'a pu être interprété. Toutefois, le même nombre de sujets détectés avec une virémie positive : 7, était rapporté entre les groupes. En effet, près de la moitié des patients VHC positifs sur prélèvement salivaire n'ont pu réaliser un test de confirmation en raison d'un accès veineux difficile.

Une documentation internationale existe toutefois sur les TROD VIH. D'après l'analyse de la littérature menée par la HAS sur les TROD VIH en 2008, ils représentaient un facteur important dans l'amélioration de la connaissance de l'état sérologique des individus et une stratégie intéressante dans des populations où les résultats n'étaient pas transmis faute de retour des individus (99).

Ils permettaient d'améliorer le pourcentage de participation au dépistage, même parmi des individus ayant refusé le test de dépistage conventionnel. Plus particulièrement, dans les services d'urgences médicales, la pratique de TROD permettait de diagnostiquer le plus grand nombre de nouveaux cas.

Le développement « hors les murs » de ce type de dépistage était encore peu étudié ; sa faisabilité était rapportée, mais l'attention était également attirée sur la nécessité de tenir compte de freins psychologiques inhérents et liés à l'endroit dans lequel ces TROD étaient proposés.

Une préférence des individus pour le dépistage du VIH au moyen de TROD comparativement aux procédures conventionnelles était rapportée dans les études : le délai de rendu des résultats du test apparaissait comme un facteur important dans la décision de se faire ou non dépister.

Toutefois, aucune donnée française n'était disponible en 2008.

Depuis cette date, les résultats de plusieurs études menées en France ont été publiés, permettant d'évaluer la faisabilité, l'acceptabilité, le taux de confirmation et l'impact sur le rendu des résultats des TROD VIH dans différents lieux : services d'urgence, CDAG, médecine libérale et dispositifs communautaires (type Checkpoint).

Dans les services d'urgences d'Île-de-France, les taux d'acceptation des personnes s'étant vu proposer un test rapide de dépistage VIH étaient variables entre centres et compris entre 63 % et 88 % (100-102). Dans l'étude de Mortier *et al.* (100), seules 7 % des personnes testées positives au TROD sont venues chercher leurs résultats confirmatoires, alors que, dans l'étude de Casalino *et al.* (101), 87 % des personnes testées positives se sont rendues à une consultation spécialisée organisée dans les 72 heures, et 75 % étaient encore suivies à 6 mois. Dans l'étude de d'Almeida *et al.* (102), 66,7 % des personnes testées positives ont eu une visite de suivi spécialisée.

Une étude, menée dans le CDAG / consultations d'information de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (Ciddist) de l'Hôpital Saint-Antoine à Paris entre janvier 2010 et 2011, révèle une grande acceptabilité individuelle du dépistage par TROD (96,9 %) (103). Parmi les consultants ayant eu un TROD positif, 84,6 % sont venus chercher leurs résultats des examens sérologiques, alors que, l'année précédente, en 2009, avant l'utilisation des TROD, seuls 71 % des consultants ayant un test Elisa positif étaient venus chercher leurs résultats.

Deux études ont évalué la faisabilité et l'acceptabilité des TROD en médecine générale (104, 105). Dans la première étude, le TROD a été proposé avec une acceptabilité excellente des patients à 99,7 % (104).

En revanche, 42 % des médecins font état de difficultés de mise en œuvre du test, quasiment toutes liées au recueil de la goutte de sang ou au caractère chronophage de la procédure. Néanmoins, 60 % se déclarent prêts à utiliser le principe du TROD dans leur pratique quotidienne.

Les résultats qualitatifs obtenus après un an d'expérimentation des TROD en cabinet de médecine libérale en Guyane révèlent une bonne acceptabilité de cette nouvelle stratégie de dépistage, à la fois par les médecins et par les patients. En effet, 85 % des personnes interrogées ont déclaré qu'elles accepteraient de faire un TROD si un médecin généraliste le leur proposait, et plus de 9 praticiens sur 10 jugent cette pratique pertinente et faisable (105).

Trois études, dont une non publiée, ont évalué la faisabilité d'un dépistage communautaire auprès des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, réalisé par des acteurs associatifs (ANRS COM'TEST, ANRS DRAG'TEST et Checkpoint Paris) (106, 107).

Celles-ci indiquent des taux d'acceptation et de satisfaction très élevés de la part des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) vis-à-vis de cette offre de dépistage. Dans

l'étude COM'TEST, 80 % (12/15) des patients testés positifs par le TROD VIH ont reçu les résultats du test sérologique confirmatoire et ont été pris en charge, et 20 % ont été perdus de vue (106).

Le Kiosque, à travers son dispositif Checkpoint-Paris, propose, depuis 2010, auprès d'un public d'HSH, sur des plages horaires non couvertes par les CDAG et sans rendez-vous, la réalisation d'une offre complète de dépistage gratuit et anonyme par du personnel médical (entretiens de conseil, dépistages via des tests rapides, confirmation d'un résultat positif via un prélèvement sur papier buvard, envoi auprès d'un laboratoire d'analyses médicales partenaire, rendez-vous de confirmation du résultat dans les 48 heures, orientations pour favoriser l'inscription dans une démarche de soins). Un bilan actualisé de l'expérimentation du Checkpoint-Paris a été présenté par le Kiosque Info Sida et Toxicomanie au sein du groupe de travail de la HAS.

Le dispositif Checkpoint-Paris s'avère attractif et adapté aux besoins (rapidité, horaires) des HSH.

Sur les 14 815 TROD réalisés depuis son ouverture le 28/01/2010 et jusqu'au 19/12/2013, 250 résultats positifs ont été retrouvés suite au dépistage, soit chez près de 2 % des HSH dépistés.

De plus, tous les résultats positifs ont été confirmés, et 100 % des personnes dépistées positives ont pu être orientées immédiatement vers une prise en charge. Il s'agissait de personnes volontaires.

Par ailleurs, un premier bilan de l'utilisation des TROD VIH en milieu associatif a été publié en juillet 2013 (108). Environ 31 700 TROD ont été réalisés en 2012 par 63 structures associatives subventionnées dans le cadre d'un des deux appels à projets, permettant d'aller à la rencontre de publics cibles éloignés du système de santé et qui ne viennent pas ou ne peuvent se rendre habituellement dans les structures de dépistage. En effet, 30 % des personnes dépistées par TROD VIH en 2012 n'avaient jamais fait de dépistage au cours de leur vie. La proportion de tests positifs est plus élevée que parmi ceux réalisés en laboratoire. La moitié de ces tests positifs a été effectuée dans le cadre d'opérations « hors les murs » auprès des publics prioritaires, avec un taux de positivité de 16,8 pour mille pour les homosexuels masculins, 10,6 pour mille pour les usagers de drogue, 7,3 pour mille pour les migrants, 24 pour mille pour les personnes en situation de prostitution et 2 pour mille pour les autres publics (109). Selon le bilan d'activité 2012 réalisé par la DGS, 58,4 % des personnes testées positives au moyen de TROD VIH ont obtenu une confirmation biologique, et 57,6 % des personnes dépistées VIH+ ont été orientées vers des soins (sur 45 associations répondantes) (108).

Ces résultats ne tiennent pas compte des données liées aux activités de dépistage rapide réalisées par d'autres acteurs hors du cadre de l'appel à projets.

Un bilan sur l'année 2012 de l'association AIDES fait état de plus de 12 600 tests réalisés dans 23 régions de France, dont 70 % sont réalisés lors d'actions hors les murs (commerces partenaires, foyers, lieux de rencontre en plein air, saunas, clubs, sex-bars, mais aussi dans des lieux d'affluence comme les gares, les marchés, etc.). La proportion de tests positifs est supérieure à 1 %. Près de 30 % des personnes testées déclaraient ne jamais avoir été testées auparavant, et ce chiffre s'élevait à 41 % chez les HSH d'origine africaine et caribéenne⁸.

3.4 Etude coût-efficacité

Aucune étude de coût-efficacité n'a été identifiée.

⁸ <http://www.aides.org/sites/default/files/doc/DP%2026102012%20-%20DP%20Trod.pdf>

3.5 Analyse des pratiques des tests rapides d'orientation diagnostique VHC

Peu de résultats d'études de pratiques ont été retrouvés dans la littérature sur les TROD VHC à l'international et en France.

3.5.1 Expérimentations à l'étranger

Au Royaume-Uni, plusieurs expérimentations sont en cours d'évaluation.

- "*Hepatitis C trust in van*":

Depuis novembre 2011, l'association Hepatitis C Trust parcourt le Royaume-Uni avec une camionnette dans le but de transmettre des messages de prévention, des conseils et de proposer gratuitement et anonymement des tests de dépistage aux personnes à haut risque d'infection par le VHC, mais pour qui l'accès au dépistage traditionnel est difficile, telles que les sans domicile fixe, les usagers de drogues, les personnes alcoolo-dépendantes et les communautés sud-asiatiques (110).

Deux types de tests de dépistage leur sont proposés, en fonction de l'événement, soit un TROD à partir de prélèvement de liquide cravicaire et qui permet d'obtenir les résultats en 20 à 40 minutes, soit un test à partir d'un prélèvement de sang capillaire à l'aide d'un papier buvard et dont les résultats sont disponibles 2 semaines plus tard (y compris la recherche de l'ARN viral). En cas de positivité du TROD, les individus sont orientés pour avoir accès à un autre test permettant d'estimer la charge virale.

Selon le bilan à 2 ans de cette initiative, plus de 146 actions ont été réalisées auprès de 3 298 personnes à risque, dont 1 444 ont pu être testées dans la camionnette. Parmi elles, 103, soit 7 % des tests, étaient positives aux anticorps-anti VHC⁹.

Dans le cadre de cette expérimentation « hors les murs », le rapport de l'association ne précise cependant pas la faisabilité et l'acceptabilité des TROD dans ces populations.

- D'autres expérimentations pilotes ont été réalisées en pharmacie à partir de 2010 au Royaume - Uni. Ainsi, selon un rapport de 2011, 90 pharmaciens ont été formés pour proposer un dépistage des hépatites B et C et réaliser des prélèvements de sang total à l'aide de papiers buvards. Cette initiative visait à s'assurer que les individus testés positifs soient correctement adressés aux filières de soins et de traitement (110). Ces expérimentations sont considérées comme prometteuses par le NICE, mais non suffisantes en termes d'évidence pour permettre une généralisation à l'ensemble des pharmaciens d'officine (82). Toutefois, le NICE propose que des extensions de ces programmes pilotes soient réalisées, notamment en privilégiant les pharmaciens d'officine déjà engagés auprès d'individus à haut risque d'infection par le VHC et le VHB, tels que les pharmaciens participant aux programmes d'échanges de seringues.

- En Ecosse, dans le cadre du « *Scottish Hepatitis C Action Plan* » en vigueur depuis 2008 (Scottish Executive 2006, 2008), un programme de dépistage à partir de papiers buvards a été mis en place dans les services prenant en charge les usagers de drogues. Les premiers résultats de cette expérimentation suggèrent que le dépistage de l'hépatite C dans ces services a augmenté depuis l'introduction des tests à partir de papiers buvards.

- Par ailleurs, au Royaume-Uni, les données issues des laboratoires du réseau sentinelle suggèrent que les méthodes alternatives de prélèvement participent à l'augmentation du dépistage chez les usagers de drogues. Sur la période de 2008 à 2011, le taux de dépistage ne cesse en effet d'augmenter chez ces individus à risque. Tandis que le nombre d'individus testés par phlébotomie est relativement constant, le taux de dépistage à partir de sang desséché ne cesse d'augmenter depuis 2009 (111).

⁹ http://www.hepctrust.org.uk/News_Resources/news/2013/November/two+years+of+the+testing+van

3.5.2 Expérimentations françaises

Sur le territoire français, des études sont actuellement en cours et permettront de renseigner la faisabilité et l'acceptabilité de ces tests dans différents lieux et au sein de différentes populations.

- Etude Hepcort en médecine générale : (*étude en cours, résultats non publiés*)¹⁰

L'étude Hepcort est une étude de cohorte observationnelle, nationale, multicentrique réalisée auprès de 745 usagers de drogues sous TSO (méthadone, subutex, buprénorphine haut dosage suboxone) suivis en médecine générale par 48 médecins répartis sur tout le territoire qui ont été tirés au sort parmi une liste de 500 médecins, connus pour accompagner des patients sous TSO (réseaux de soins, Association nationale des généralistes pour la recherche et l'étude de l'hépatite C - ANGREHC, médecins généralistes et ayant une vacation en CSAPA, etc.). Les patients inclus sont des sujets de 18 ans et plus, sous TSO, ayant une sérologie VHC antérieure négative et un test Oraquick® HCV négatif lors de l'inclusion.

Cette étude a pour objectif de déterminer l'intérêt de la méthadone pour limiter les séroconversions d'hépatite C comparativement aux autres traitements de substitution. Les objectifs secondaires sont d'identifier les facteurs associés à la séroconversion et mesurer les taux de rétention dans les différents groupes.

Dans cette étude d'une durée de 3 ans, le statut VHC est déterminé selon une évaluation semestrielle par le test Oraquick® HCV à partir d'un prélèvement salivaire rapide. En cas de positivité du test, une confirmation par un test ELISA est prévue.

D'après les résultats provisoires à 18 mois de suivi, les expérimentateurs soulignent que le test Oraquick® HCV est facile d'utilisation et bien accepté par le patient. Le résultat du test salivaire est obtenu en 15 à 20 minutes. La faisabilité du test Oraquick® en consultation de médecine générale auprès de patients usagers de drogue semble vérifiée.

- Etude coordonnée par SOS hépatites : (*résultats non publiés*)

L'association SOS Hépatites a coordonné une étude menée dans 18 centres français (majoritairement des CSAPA et quelques CAARUD), dans un cadre médicalisé, et dont l'objectif était d'analyser la faisabilité de la réalisation des TROD du VHC, en particulier du test OraQuick® HCV, et du couplage avec les TROD VIH.

Selon les données présentées lors du Forum national sur les hépatites virales et les maladies du foie, environ 500 personnes ont été dépistées entre juin et septembre 2013. Environ 20 % des tests rapides TROD VHC étaient positifs, et la proportion variait en fonction des régions. En Île-de-France, elle s'élevait à 35 %. Il n'y a eu qu'un seul TROD positif pour le VIH.

Si, dans les CSAPA, le retour d'expérience est positif, les CAARUD, moins médicalisés, sont confrontés à de plus grandes difficultés organisationnelles pour mettre en place ces dépistages. Dans l'étude, les TROD devaient impérativement être réalisés en présence d'un médecin.

Les expérimentateurs soulignent que l'intérêt majeur des TROD est de donner un résultat rapide, réduisant ainsi le risque que les patients ne viennent pas chercher leurs résultats.

Les expérimentateurs rapportent également qu'ils constituent une alternative de choix pour certains injecteurs de drogues qui fréquentent les CSAPA et les CAARUD, en raison de leur "peur de la seringue". L'altération de leur système veineux rend difficiles les prises de sang, et la piqûre peut également induire une envie irrésistible (« *craving* ») de s'injecter de la drogue.

Un bilan intermédiaire de cette expérimentation a également été présenté au groupe de travail de la HAS.

Il en ressort une grande hétérogénéité du point de vue des ressources disponibles, de l'implication des structures, du nombre de personnes dépistées, et de la prévalence en fonction des centres

¹⁰ http://www.anrs.fr/index.php/content/download/4212/22198/file/16_Xavier_Akhine_diapo_dépistage_salivaire_VHC.pdf

participants et du niveau de précarité des personnes accueillies. Les expérimentateurs soulignent l'intérêt de mettre en œuvre des échanges d'expériences, de pratiques entre professionnels sur un même territoire.

En revanche, la difficulté d'assurer un suivi post-test a été soulignée. Très peu de centres ont pu en effet renseigner l'information concernant l'accès à un test de confirmation sérologique ou l'orientation vers le réseau de soins en l'absence d'outils de suivi ou d'établissement d'un parcours de santé en partenariat avec des services spécialisés locaux. Les expérimentateurs soulignent la nécessité de définir et de mettre en place ces outils en amont, ainsi que l'importance primordiale de la construction d'un réseau en partenariat avec l'ensemble des acteurs (construction de parcours de prise en charge, réunion d'information avec les services hospitaliers, définition d'un médecin référent et intérêt d'un « coupe-file » en cas de résultats positifs, détermination claire des rôles de chacun et des conduites à tenir dans certaines situations particulières avec accompagnement des personnes).

- L'Association Gaïa à Paris a également mis en place un programme pilote couplant TROD VIH et TROD VHC auprès d'usagers de drogues volontaires et fréquentant le CSAPA (fixe et mobile) ou le CAARUD géré par l'association. Le test Oraquick® a été retenu pour le dépistage de l'hépatite C.

Sur les 157 TROD VHC réalisés entre le 01/12/2011 et le 31/01/2013, 37,6 % étaient positifs et ont donné lieu à un prélèvement pour confirmation sérologique dans 60 % des cas et à une recherche de l'ARN du VHC dans 83 % des cas. L'ARN VHC a été retrouvé chez 65,3 % des sujets testés, et tous les tests positifs contrôlés ont donné lieu à une sérologie positive. Les refus sont rares et traduisent généralement une appréhension à affronter le résultat, une absence de couverture maladie ou des problèmes d'abord veineux. Au final, un peu plus de 10 % des personnes infectées par le VHC sont entrées dans un parcours de soin.

Parmi les patients testés par TROD VHC, 18,5 % des UD ont refusé le dépistage VIH. Sur les 128 personnes testées, 4 (soit 3,1 %) se sont révélées positives, avec une confirmation sérologique dans 3 cas sur 4. Parmi les sujets infectés par le VIH, 3 le sont également par le VHC (75 %).

Les personnes positives étaient plus fréquemment originaires d'Europe de l'Est, ne possédaient pas de logement (sans domicile fixe) et n'avaient pas de couverture maladie. Les personnes infectées avaient également plus fréquemment eu un épisode de toxicomanie par voie IV. La notion de partage de matériel n'était pas différemment rapportée selon le statut VHC, et environ 1/3 se pensaient indemnes d'infection par le VHC.

Parmi les difficultés rencontrées par les expérimentateurs, figurent la disponibilité limitée d'un interprète, la notion d'espace de confidentialité insuffisant, la durée de l'entretien parfois jugée trop longue pour les usagers (35 minutes), ainsi que la crainte de rendre un résultat positif par le personnel. Le dépistage de deux virus ayant des modes de transmission différents peut également rendre les messages de prévention plus complexes à délivrer.

Les expérimentateurs soulignent également le caractère indispensable de la formalisation d'un réseau de soins réunissant l'ensemble des acteurs afin de renforcer les liens et la communication entre les structures et de favoriser l'orientation et le suivi des personnes dépistées.

- Projet d'étude ANRS Cube :

Le Kiosque Info Sida et Toxicomanie a présenté, au sein du groupe de travail de la HAS, le projet d'étude CUBE, réalisée sous l'égide de l'ANRS, dont l'objectif est notamment d'évaluer l'acceptabilité d'une offre globale de dépistage rapide VIH/VHC/VHB en milieu associatif et d'une offre de vaccination VHB, en milieu associatif, médicalisé communautaire, auprès de 3 publics prioritaires (phase pilote).

Cette étude débutera en mars 2014. Le test de dépistage rapide contre le VHC utilisé sera le test Toyo®.

- Etude Optiscreen III (*étude en cours, résultats non publiés*)

L'étude Optiscreen III est une étude pilote visant à évaluer l'intérêt en pratique de l'utilisation des tests rapides VHB, VHC, VIH pour promouvoir le dépistage de ces infections en population précaire à risque et favoriser l'accès aux soins des personnes infectées. Cette étude est une étude de soins courants, randomisée, contrôlée et monocentrique.

Les taux d'acceptabilité, de rendu des résultats et d'accès à une prise en charge en service spécialisé après une offre de dépistage soit par tests rapides VHB (détequant l'antigène HBs- AgHBs-), VHC et VIH (Groupe R), soit par un dépistage classique sérologie ELISA (Groupe E) seront comparés dans les deux groupes. Les tests rapides utilisés étaient les tests VIKIA® VIH, VIKIA® AgHBs et Oraquick® HCV.

Entre février et juin 2013, 324 personnes ayant consulté chez « Médecins du Monde » ont été incluses, soit 162 personnes dans chaque groupe. Trente-huit personnes (11,7 %) ont été dépistées séropositives pour l'une des infections suivantes : VIH (n=7), VHB (n=23), VHC (n=8) ; dont 20 dans le groupe R (3 VIH, 13 AgHBs, 4 VHC) et 18 dans le groupe E (4 VIH, 10 AgHBs, 4 VHC).

Les résultats concernant la réalisation du dépistage, la communication du résultat et le lien vers le soin, actuellement en cours d'analyse, devraient être communiqués aux prochaines « Journées Nationales d'Infectiologie », puis être publiés dans les prochains mois.

4. Conclusions et avis du groupe de travail

4.1 Evaluation des performances des tests

4.1.1 Conclusions sur les performances des TROD

Les performances retrouvées dans les études menées par les fabricants des TROD de l'infection VHC commercialisés en France depuis 2011 respectent les spécifications techniques communes européennes. Les TROD VHC présentent une bonne sensibilité clinique, ainsi qu'une très bonne spécificité clinique, la plupart du temps supérieure à 99 %, voire 99,5 %.

Le contrôle de marché réalisé par l'ANSM a conclu à la conformité des tests Oraquick® HCV et Toyo® HCV vis-à-vis des critères d'acceptabilité établis et à la non-conformité du test Signal® HCV qui a, depuis, été retiré du marché français. Le test Multisure® HCV, commercialisé plus récemment, n'a pu être inclus dans ce contrôle de marché.

Les performances des TROD retrouvées dans la littérature à partir d'études menées par des équipes indépendantes des fabricants de TROD apparaissent très satisfaisantes, mais variables d'un test à l'autre.

Ces tests demeurent moins sensibles lorsque le TROD est pratiqué sur les matrices biologiques d'intérêt telles que sur sang total capillaire ou surtout sur liquide cravculaire.

L'étude réalisée par le Centre national de référence des hépatites B, C et delta confirme les performances publiées dans la littérature sur sang total capillaire et met en évidence une variabilité des performances, en particulier de la sensibilité, en fonction des tests étudiés.

Le test Oraquick® HCV est le plus étudié de tous les tests disponibles en France (7 études indépendantes identifiées, dont 5 sur des matrices d'intérêt comme la salive ou le sang capillaire), et c'est également celui qui présente les meilleures performances sur sang total capillaire parmi les tests disponibles.

Sur sang total, sa sensibilité varie de 95,9 % à 99,1 % en fonction des études, et sa spécificité varie de 98,8 % à 100,0 %. Sur liquide cravculaire, sa sensibilité varie de 90,8 % à 97,8 %, et sa spécificité de 95,8 % à 100 %.

Le test Toyo® HCV a fait l'objet de moins d'investigations sur sang total capillaire.

L'étude menée par le CNR des hépatites B, C et delta est en effet la seule ayant étudié de façon indépendante les performances de ce test sur sang total capillaire. Bien que les performances du test Toyo® restent satisfaisantes, cette étude indique une bonne spécificité (98,3 %) sur sang total capillaire, avec néanmoins une moindre sensibilité (95,9 %) par rapport au test Oraquick® HCV.

Aucune étude indépendante des fabricants sur ces matrices d'intérêt n'a été retrouvée pour le test Multisure® HCV.

Peu d'études de performance hors laboratoire ont été menées.

Les analyses en fonction de la variété des souches virales et en situation de co-infection avec le VIH sont limitées. Un taux supérieur de faux négatifs apparaît rapporté en situation de co-infection VIH/VHC.

Il n'a pas été établi sur sérum d'écart de performance en phase de séroconversion entre les TROD VHC et les tests ELISA de 3^{ème} génération.

L'étude menée par le CNR confirme la facilité à réaliser et à interpréter les tests, quelle que soit la matrice biologique, en particulier pour le test OraQuick® HCV.

Dans cette étude, la grande majorité des tests étaient interprétables sur sang capillaire : 99,8 % pour le test OraQuick® HCV, 98,5 % pour le test Toyo® HCV et 99,2 % pour le test Labmen® HCV. Seuls 9 tests étaient ininterprétables (6/9 patients ARN VHC positif).

Sur liquide cravculaire, 99 % des tests étaient interprétables avec le test OraQuick® HCV.

Le test Multisure® HCV, non étudié dans l'étude du CNR, présente toutefois, dans les études menées par le fabricant, un nombre plus important de résultats ininterprétables, possiblement en raison de son mode de lecture des résultats différent (distinction des différents épitopes), rendant son interprétation plus complexe.

Les résultats des expérimentations menées par les associations confirment, elles aussi, la facilité d'utilisation et d'interprétation des tests.

A ce jour, très peu de données sont disponibles pour estimer l'impact réel de l'utilisation des TROD VHC sur la réduction des contaminations secondaires et sur le pronostic de l'infection par l'accès plus rapide au traitement anti-VHC.

Les résultats des expérimentations VIH en France sont, sur ce point, encourageantes, et le suivi de la mise en œuvre du dépistage de l'hépatite C par TROD reste nécessaire pour affirmer que les TROD permettront de réduire les diagnostics à un stade avancé de l'infection ou de faciliter l'accès aux soins et l'orientation thérapeutique et d'améliorer le lien entre dépistage et prise en charge médicale par rapport au dépistage conventionnel.

Dans l'étude Coquelicot 2004, seule la moitié des usagers de drogue (55 %) pensent que ces traitements sont faciles d'accès pour les UD, 28 % difficilement accessibles, et 17 % n'ont pas d'opinion. Les raisons invoquées pour expliquer les difficultés d'accès au traitement de l'hépatite C pour les UD sont tout d'abord les craintes liées au traitement (effets secondaires du traitement, injection du traitement) pour 54 % des UD. Sont cités ensuite, pour 45 % d'entre eux, des traits de personnalité stéréotypés attribués aux UD (« les UD ne veulent pas s'occuper de leur santé », « envahissement » de la dépendance au détriment des autres aspects de l'existence, etc.), cités spontanément par les UD eux-mêmes lors de la passation du questionnaire. Puis, les craintes liées aux examens préalables au traitement sont signalées par 33 % des UD. Enfin, l'attitude des médecins, la précarité des conditions de vie des UD et le manque d'information sont évoqués par moins de 20 % d'entre eux (69).

Avis du groupe de travail HAS

Après examen des performances rapportées dans la littérature et des résultats du contrôle de marché de l'ANSM et de l'étude menée par le CNR des hépatites B, C et delta, le groupe de travail a considéré que les performances sur sang total capillaire des tests disponibles, en l'état actuel, sur le marché français, Oraquick® HCV et Toyo® HCV, apparaissent satisfaisantes.

Leurs performances sont toutefois variables d'un test à l'autre, et elles sont plus faibles dans les études indépendantes que dans celles des fabricants.

Le test Oraquick® HCV est le plus performant et le plus simple à utiliser des 3 tests étudiés dans l'étude indépendante menée par le CNR.

Il n'existe pas d'évaluation des performances du test Multisure® HCV indépendante des fabricants disponible à ce jour.

Le groupe a néanmoins souligné une moindre sensibilité et spécificité des TROD VHC par rapport au test de dépistage par méthode immuno-enzymatique (Elisa de 3^{ème} génération). Un nombre supérieur mais limité de faux négatifs et de faux positifs est donc consenti eu égard aux autres avantages présentés par les TROD (rapidité de rendu des résultats limitant les non-rendus liés au délai d'attente existant dans le dispositif classique, simplicité du dépistage et facilité d'utilisation, acceptabilité, possibilité de dépister des personnes avec accès vei-

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

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

La sensibilité clinique d'Oraquick® HCV sur liquide cravculaire, seul test marqué CE sur cette matrice, est inférieure à celle sur sang total capillaire. Toutefois, l'écart de sensibilité associé n'apparaît pas préjudiciable à une utilisation en pratique. Sa sensibilité reste en effet tout à fait acceptable eu égard aux avantages potentiels de cette matrice (possibilité de dépister des personnes avec accès veineux et capillaire difficiles e.g. en présence de cornes ou callosités très répandues chez les usagers de crack). La sensibilité du test Oraquick® HCV sur liquide cravculaire apparaît supérieure à celle du test Toyo® sur sang total capillaire, bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative.

Compte tenu des meilleures performances rapportées sur sang total capillaire, celui-ci constitue la matrice d'intérêt à privilégier. Toutefois, le dépistage par Oraquick® HCV à partir de liquide cravculaire reste utile dès lors que le prélèvement capillaire est impossible ou refusé par la personne.

Par ailleurs, il n'a pas été établi, sur sérum, d'écart de performance en phase de séroconversion entre les TROD VHC et les tests ELISA de 3^{ème} génération. Bien qu'aucune étude sur panel de séroconversion n'ait été menée sur sang total, un délai de 3 mois par rapport à l'exposition présumée au VHC peut être préconisé.

Enfin, les performances des tests sont moindres chez les co-infectés VIH/VHC, avec un taux supérieur de faux négatifs rapporté en cas de co-infection. D'autres études sur les performances en situation de co-infection sont nécessaires.

4.1.2 Proposition d'un algorithme de dépistage par le groupe de travail

L'objectif de la stratégie de dépistage du VHC est double :

- informer de leur statut les individus présentant une infection active par le VHC, afin de les orienter vers une prise en charge globale adaptée et ainsi leur permettre d'accéder le plus précocement à un traitement optimal visant à limiter la progression de la maladie et prendre en charge les comorbidités associées (psychiatriques, addictives, syndrome métabolique), mais aussi de leur rappeler les messages de prévention afin de favoriser l'adoption de comportements de prévention pour limiter la transmission du virus à autrui (politique de réduction des risques chez les UDIV, pratiques sexuelles à risque, personnes contacts) et protéger leur foie (arrêt ou diminution de la consommation d'alcool, de tabac, de drogues, restrictions alimentaires) ;
- informer de leur statut les individus non infectés et leur permettre de bénéficier des messages de prévention visant à réduire les comportements et situations à risque de contamination par le virus.

La HAS a publié, en mars 2011, une recommandation en santé publique sur le dépistage biologique des hépatites B et C (62). Dans cette recommandation, le test de dépistage de l'hépatite C repose sur la recherche des anticorps anti-VHC sériques par un test immuno-enzymatique (EIA ou ELISA) de 3^{ème} génération qui doit être confirmé, en cas de positivité, par un nouveau test EIA

avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement, comme prévu dans la nomenclature des actes de biologie médicale.

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

La stratégie de dépistage du VHC repose donc sur la détection des Ac anti-VHC. Toutefois, une sérologie positive vis-à-vis du VHC est une condition nécessaire mais non suffisante, dès lors qu'elle ne permet pas de distinguer les personnes dont l'infection passée est guérie des personnes présentant une infection active par le VHC.

Aussi, conformément aux recommandations sur le dépistage biologique de l'hépatite C de la HAS, tout test sérologique positif doit-il être complété systématiquement par une recherche d'ARN viral dans le sérum afin de déterminer le caractère actif de l'infection par le VHC.

La présence dans le sérum de l'ARN du VHC signe le caractère actif de l'infection, mais ne permet pas de préciser s'il s'agit d'une hépatite virale C aiguë ou chronique (61). Dans la majorité des cas, les personnes virémiques présentent une hépatite C chronique.

Toutefois, l'infection chronique par le VHC se définit par la persistance de l'ARN viral pendant plus de six mois.

A l'issue de l'analyse de la littérature sur les performances des TROD VHC et des résultats de l'étude menée par le CNR des hépatites B, C et delta et en accord avec le groupe de travail, un algorithme de dépistage de l'hépatite C intégrant le cas particulier de l'utilisation d'un TROD VHC a été élaboré.

Avis du groupe de travail HAS

Le dépistage de l'hépatite C repose sur la détection des Ac anti-VHC sériques par méthode immuno-enzymatique (Elisa de 3^{ème} génération), qui reste la méthode de référence (cas général).

Compte tenu de leurs performances satisfaisantes et au regard de leurs avantages par rapport au dépistage classique, le groupe de travail a considéré que, pour certaines populations pour lesquelles ils apparaissent plus adaptés (cas particulier, cf. infra), les TROD pouvaient être utilisés en première intention, sous réserve d'une information éclairée des personnes à dépister sur leurs limites de sensibilité et spécificité et sur la confirmation diagnostique qui reste indispensable en cas de positivité et impose un prélèvement veineux.

Un résultat négatif, 3 mois après la date présumée de l'exposition, signe l'absence vraisemblable d'infection. Le résultat du dépistage doit alors être annoncé de la façon suivante : absence de contact avec le VHC, sauf en cas d'infection récente avant séroconversion.

En cas de suspicion d'infection récente, le groupe de travail recommande de réaliser un nouveau dosage des Ac anti-VHC 3 mois après par TROD ou par test biologique.

En cas de positivité du TROD, le groupe de travail a considéré qu'un contrôle systématique de la sérologie par un test immuno-enzymatique (Elisa de 3^{ème} génération) devait être réalisé à partir d'un prélèvement veineux unique, afin de confirmer le résultat du TROD par la méthode de référence et éliminer d'éventuels faux positifs, et de procéder, le cas échéant, à une recherche de

l'ARN du virus de l'hépatite C, permettant ainsi de déterminer le caractère actif de l'infection par le VHC.

Conformément aux recommandations sur le dépistage biologique de l'hépatite C de la HAS, en cas d'Ac anti-VHC négatifs dans le sérum, le résultat du dépistage doit être annoncé de la façon suivante : absence de contact avec le VHC, sauf infection récente avant séroconversion ou immunodépression sévère.

En cas de suspicion d'infection récente, la HAS recommande de refaire le dosage des Ac anti-VHC 3 mois après.

Chez une personne très immunodéprimée, la HAS recommande de réaliser une recherche de l'ARN du VHC par PCR sur le même prélèvement.

En cas d'Ac anti-VHC positifs dans le sérum, et s'agissant d'un test à visée confirmatoire, le groupe de travail n'a pas maintenu la nécessité du contrôle de la sérologie par un nouveau test immuno-enzymatique avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement, comme prévu dans la nomenclature des actes de biologie médicale.

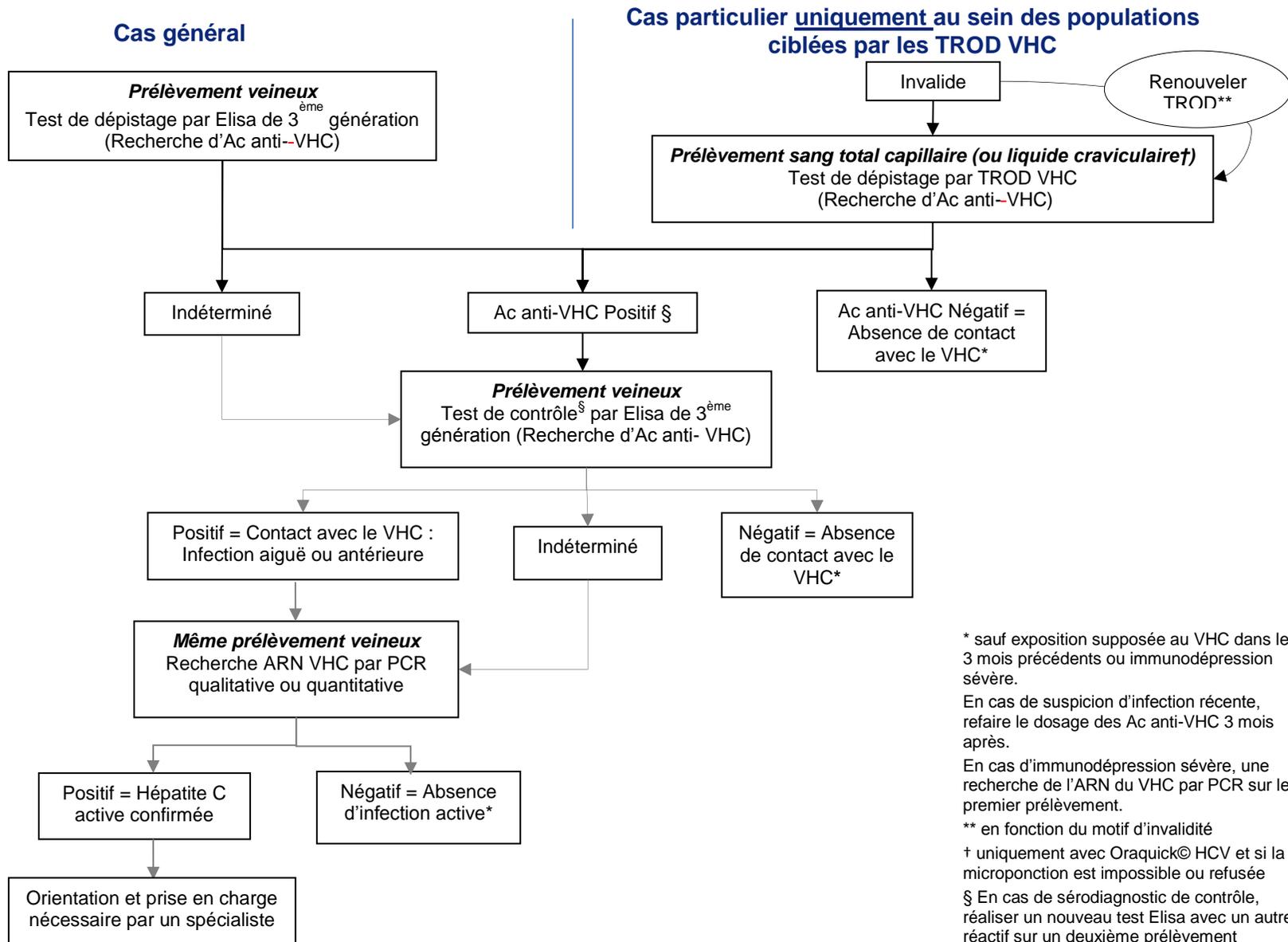
En cas d'Ac anti-VHC positifs, la détermination du caractère actif de l'infection par recherche de l'ARN du VHC sur le même prélèvement veineux, à l'initiative du biologiste¹¹, est nécessaire.

En cas de négativité de la PCR, un suivi régulier est nécessaire. Si les recommandations sur le dépistage biologique de l'hépatite C de la HAS ne précisent pas la fréquence de ce suivi, le groupe recommande de réaliser une PCR de contrôle à 3 ou 6 mois.

Par ailleurs, il est recommandé de répéter régulièrement le dépistage chez les usagers de drogues actifs, ainsi que chez les personnes en cas de persistance de comportement à risque (61).

¹¹ Bien que non inscrit actuellement en ce sens à la Nomenclature des actes de biologie médicale

Algorithme de dépistage de l'hépatite C au sein des populations à risque ciblées (ANAES 2001)



4.2 Populations ciblées

Eu égard aux dernières données épidémiologiques disponibles sur la prévalence de l'hépatite C en population générale et dans des populations particulières, aux pratiques actuelles de dépistage, et compte tenu de disparités sur la connaissance des statuts sérologiques reflétant les difficultés d'accès au dépistage classique, les publics susceptibles de bénéficier en priorité des TROD sont les suivants :

► Les usagers de drogues par voie intraveineuse

Grâce aux enquêtes Prelud et ENa-CAARUD menées par l'OFDT et l'enquête Coquelicot menée par l'ANRS et l'InVS, on dispose de plus de données chez les usagers de drogues intraveineux. La prévalence des anticorps anti-VHC varie entre 42 % dans l'enquête Bio-Prelud et 59,8 % dans l'enquête Coquelicot, et est donc bien plus élevée qu'en population générale. Toutefois, dans les études réalisées, la part des individus connaissant leur statut est importante (93 % dans l'enquête Coquelicot), et la pratique du dépistage est très fréquente puisque seuls 16,0 % des usagers interrogés déclarent ne s'être jamais fait dépister pour le VHC. Si le taux de dépistage paraît satisfaisant, la fréquence des répétitions des tests paraît insuffisante, puisque la part des tests négatifs datant de moins de 6 mois est de 44,8 % en 2010. Mais ces données concernent uniquement les UD suivis dans des centres spécialisés, ce qui ne représente pas la totalité des UD, les mieux insérés pouvant être suivis dans le dispositif commun (notamment en médecine générale) et les plus marginaux n'arrivant pas jusqu'aux dispositifs spécialisés.

Compte tenu de ces données, la population d'usagers de drogues constitue la population prioritaire. Elle reste le premier réservoir du virus VHC en France.

► Les migrants provenant d'une zone de moyenne et forte endémicité et en situation de précarité

La prévalence chez les migrants nés dans une zone de forte endémicité est élevée (notamment les pays du Moyen-Orient, dont l'Égypte, le Pakistan, les pays de l'ex-Union Soviétique, dont la Géorgie, les pays de l'Europe de l'Est).

Par ailleurs, les taux de dépistage dans cette catégorie de la population ainsi que chez les personnes en situation précaire sont insuffisants.

En 2004, d'après l'enquête nationale de prévalence des hépatites B et C, la connaissance du statut sérologique était par ailleurs particulièrement insuffisante (3 %) chez les personnes nées en pays de forte endémicité pour l'hépatite C (par exemple, le Moyen-Orient) et chez les personnes en situation de précarité sociale, alors que la prévalence dans ces populations était élevée (10 % et 2,5 % respectivement).

Ainsi, des difficultés d'accès au dépistage dans ces populations souvent en situation de précarité sociale sont identifiées.

► Les populations en milieu carcéral

Grâce à l'enquête Prévacar 2010, on dispose de plus de données dans les populations en milieu carcéral. La prévalence des anticorps anti-VHC est de 4,8 %. L'hépatite est découverte au cours de l'incarcération actuelle dans 20 % des cas. Si le dépistage est proposé systématiquement à l'entrée en détention, celui-ci n'est pas toujours accepté, et seule la moitié des structures renouvelles, en cours de détention, la proposition de dépistage en cas de refus à l'arrivée.

Le dépistage et la prise en charge de l'hépatite C et des autres pathologies infectieuses pendant l'incarcération sont essentiels pour en limiter la transmission et améliorer le pronostic de ces patients.

► Les personnes vivant avec le VIH

En 2013, le rapport d'experts dirigé par le Pr Morlat, sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH fait état d'une prévalence de la co-infection par le VHC en 2011 de 16,5 % dans la base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH FHDH ANRS CO4, de 16,2 % dans l'enquête VESPA 2 Métropole et de 18,9 % dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3.

Avis du groupe de travail HAS

Le groupe de travail a considéré les TROD comme un outil complémentaire pour renforcer l'offre de dépistage du VHC sous-optimale en France pour certaines populations pour lesquelles ils apparaissent plus adaptés.

A l'issue de l'analyse des données épidémiologiques, les populations à risque à cibler en priorité ont été définies par le groupe de travail.

Les publics concernés susceptibles de bénéficier prioritairement des TROD de l'infection à VHC sont les populations et personnes les plus exposées au risque de transmission du VHC ciblées par les recommandations actuelles de dépistage.

Deux types de populations parmi celles à risque devraient être ciblées par les TROD en fonction de leur accès aux structures d'accès aux soins de proximité :

- Populations à risque éloignées des structures d'accès commun :

Il s'agit des personnes à risque les plus isolées et éloignées du système de soins et/ou les plus précaires, vulnérables, socialement moins favorisées et qui ne fréquentent pas les structures de soins traditionnelles.

Les usagers de drogues parmi lesquels se situe le réservoir viral, notamment les plus marginaux non suivis dans le dispositif commun (y compris en médecine générale) et n'arrivant pas jusqu'aux dispositifs spécialisés, les migrants provenant d'une zone de forte endémicité (Egypte, Pakistan, Géorgie et pays de l'Europe de l'Est, etc.), et les personnes cumulant plusieurs facteurs de risque (consommation de drogue, antécédents de transfusion, personnes vivant avec le VIH) constituent les cibles prioritaires du dépistage par TROD VHC.

Ces personnes sont susceptibles d'être identifiées par le milieu associatif, les établissements médico-sociaux spécialisés tels que les CSAPA, CAARUD, les établissements de santé tels que les PASS (Permanences d'accès aux soins de santé), ou susceptibles d'être atteintes par le biais d'actions « hors les murs », notamment en zone rurale ou urbaine de moyenne densité, ou dans des zones non couvertes par des CSAPA/CAARUD.

- Populations à risque non ou insuffisamment dépistées et chez qui les avantages des TROD arriveraient plus facilement à convaincre de l'intérêt d'un dépistage immédiat :

Il s'agit des individus à risque qui ne se font pas ou pas suffisamment dépister par rapport à leur exposition au risque, fréquentant les structures de soins de proximité, et chez qui les avantages des TROD (simplicité de l'usage, rapidité du rendu des résultats, absence de prélèvement veineux initial en cas d'accès veineux difficile) arriveraient plus facilement à convaincre de l'intérêt d'un dépistage dans l'immédiat.

Les UD suivis dans le dispositif commun (notamment en médecine générale) ou dans des centres spécialisés, les personnes en milieu carcéral suivies en UCSA, les personnes vivant avec le VIH sont en particulier ciblés, mais également toute personne volontaire répondant aux critères d'éligibilité du dépistage de l'hépatite C en France et pour laquelle l'incitation au dépistage serait facilitée grâce à un TROD.

Estimations de la taille de la population cible et rejointe

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

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

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

- 367 055 personnes de 18 à 80 ans (IC95 % : 269 361-464 750) présentent des Ac anti-VHC positifs ;
- Parmi elles, 42,6 % (IC95 % : 56,8-29,5) ignorent leur statut, soit 156 365 personnes (IC: 56,8-29,5).

La connaissance de cette séropositivité pour le VHC variait en fonction d'une exposition connue à certains facteurs de risque de transmission du VHC :

- o Parmi les 96 802 personnes dans l'enquête ayant déclaré avoir utilisé au moins une fois de la drogue par voie intraveineuse (IC95 % : 39 941- 153 663), environ **6 600** ignoraient leur statut séropositif (Ac anti-VHC +) et 6 000 leur diagnostic d'infection chronique (ARN du VHC +) ;
- o Pour les 104 502 personnes dans l'enquête ayant déclaré avoir utilisé au moins une fois de la drogue par voie nasale (IC95 % : 46 826- 162 179), environ **7 100** ignoraient leur statut séropositif (Ac anti-VHC +) et 6 200 leur diagnostic d'infection chronique (ARN du VHC +) ;
- o Parmi les 25 642 personnes dans l'enquête originaires de zone de forte endémicité (IC95 % : 0- 60 804), et malgré le faible effectif non extrapolé, environ **25 000** ignoraient leur statut séropositif (Ac anti-VHC +) (InVS, enquête nationale de prévalence des hépatites B et C en population générale métropolitaine, 2004).

Toutefois, ces estimations comportent des limites fortes. Elles sont fondées sur une enquête de prévalence en population générale à partir de centres d'examen de santé et réalisée en 2004. Le profil de la part cachée de l'infection par le VHC a très probablement évolué depuis 2004, mais on ne dispose pas d'estimations plus récentes. Par ailleurs, ces estimations ne tiennent pas compte du recoupement de ces différentes populations entre elles (les facteurs de risque n'étant pas mutuellement exclusifs).

Enfin, bien que des enquêtes spécifiques aient été réalisées auprès des UD (ENa-CAARUD et Coquelicot), elles concernent uniquement les UD suivis dans des centres spécialisés, et dont certains sont en situation de grande précarité (18 % des UD de l'enquête Coquelicot 2011 vivent dans des squats ou dans la rue), mais qui sont susceptibles d'être suivis dans le dispositif commun

(77 % des UD de l'enquête coquelicot 2011 a bénéficié d'un TSO, prescrit par un médecin généraliste ou en CSAPA).

Ainsi, la population des UD dite "cachée" correspondant aux UD non suivis dans le cadre du dispositif commun (notamment en médecine générale), aux UD les plus marginaux qui n'arrivent pas jusqu'aux structures spécialisées de réduction des risques ou encore les usagers de crack (ne pratiquant pas l'injection) ne peut être estimée.

En milieu carcéral, les données de l'enquête Prevacar 2010 ne permettent pas d'estimer la part des personnes détenues refusant un dépistage de l'hépatite C ou qui n'ont jamais réalisé de test. Toutefois, bien que le dépistage soit systématiquement proposé aux personnes détenues à l'entrée par les UCSA, une absence de tests biologiques le jour de l'enquête ou une information manquante vis-à-vis du statut VIH ou VHC est rapportée dans 30 % des dossiers médicaux (23).

Ainsi, sur une base d'environ 61 000 personnes détenues en France en mai 2010, **18 300 personnes** seraient susceptibles d'être rejointes par les TROD. Toutefois, ceci constitue une estimation haute, dans la mesure où il ne peut être distingué la part des personnes ayant refusé un dépistage biologique à la visite médicale d'entrée ou la part des personnes dont les résultats du test ont pu être conservés par les CDAG et ne pas être remis dans les dossiers des personnes détenues.

Sur ces bases, les populations à risque susceptibles d'être rejointes prioritairement par les TROD seraient de l'ordre de **57 000 personnes**. Cette estimation doit cependant être considérée avec beaucoup de précaution.

Avis du groupe de travail HAS

Le groupe de travail a reconnu la difficulté d'estimer précisément la taille des différentes populations que les TROD VHC permettraient de rejoindre compte tenu :

- du caractère non mutuellement exclusif des facteurs de risque dans les populations concernées (toxicomanie intraveineuse, origine de pays à forte prévalence du VHC, transfusions ou gestes médicaux invasifs dont le risque associé reste encore significatif dans de nombreux pays, multi-partenariat sexuel ou pratiques sexuelles à risque d'infection ou encore en cas des personnes vivant avec le VIH) ;
- mais aussi du fait de l'insuffisance de données disponibles permettant d'estimer l'épidémie dite « cachée » correspondant notamment aux UD non suivis dans le cadre du dispositif commun (notamment en médecine générale), ainsi que les UD les plus marginaux n'arrivant pas jusqu'aux structures spécialisées de réduction des risques ou encore les usagers de crack (ne pratiquant pas l'injection) et susceptibles d'être rejoints par le biais d'actions « hors les murs »..

Les connaissances portent en effet surtout sur les usagers vus dans les structures spécialisées, qui sont une minorité des usagers de drogues, les mieux insérés étant plus souvent suivis en médecine de ville et les plus marginalisés échappant à ces dispositifs, alors que leurs conditions en termes d'accès à la réduction des risques, de vaccination, de présence de complications (notamment les hépatites) sont vraisemblablement bien plus défavorables que celles des usagers vus dans les structures spécialisées.

Des données complémentaires sont attendues de l'enquête Coquelicot 2011.

4.3 Estimation des coûts de mise à disposition

Les tarifs unitaires de chacun des TROD commercialisés en France communiqués par les différents distributeurs sont les suivants :

Le tarif recommandé pour le kit conditionné en boîte de 25 Tests OraQuick® HCV en 2014 sera de 300 € HT, soit un prix unitaire de 12 € HT.

A ce jour, les associations françaises et les industriels de la pharmacie réalisant des études bénéficient d'un tarif préférentiel de 250 € HT, soit 10 € HT (pour quelques dizaines ou une centaine de kits).

Le tarif recommandé pour le kit conditionné en boîte de 50 Tests Toyo® HCV est de 580 € HT, soit un coût unitaire de 11,60 € HT.

A ce jour, les associations françaises bénéficient d'un tarif préférentiel variant entre 5 et 6 €.

Le tarif recommandé pour le test Multisure® HCV commercialisé en boîte de 20 Dispositifs est de 200 € HT la boîte, soit un prix unitaire en France de 10 € HT.

Un tarif préférentiel autour de 7-8 € HT sera appliqué aux associations dans le cadre de contrats annuels avec livraisons programmées.

Toutefois, il convient de signaler que les fabricants appliquent une politique de prix variable en fonction des volumes de ventes. Ainsi, ces tarifs pourraient être revus à la baisse dès lors que le dépistage par TROD sera plus largement pratiqué en routine.

En considérant que la population cible des TROD VHC estimée est de l'ordre de 57 000 personnes (cf. supra), et sur la base d'un tarif préférentiel unitaire moyen de 8 € HT, les coûts de mise à disposition des TROD VHC seraient de l'ordre de 456 000 € HT.

Toutefois, ces coûts n'intègrent pas les coûts des structures et les coûts liés à la formation et à la qualité du counseling pré- et post-test. Cette estimation doit par ailleurs être considérée avec beaucoup de précaution en raison des nombreuses incertitudes entourant la quantification de la population cible.

Le tarif à la Nomenclature des actes de biologie médicale pour une recherche d'anticorps par test Elisa (code 3784 : « Hépatite C (VHC) : Sérodiagnostic de dépistage : Ac anti-VHC par EIA » et code 3785 : « Hépatite C (VHC) : Sérodiagnostic de contrôle ») est de 14,85 € (cotation 55B, tarif en France métropolitaine au 30 avril 2014).

Le tarif de la recherche ARN du VHC (code 4123 : génome (ARN) du virus de l'hépatite : hybridation moléculaire : Détection qualitative) est de 48,60 € (cotation 180B, tarif en France métropolitaine) ou (code 4124 Génome (ARN) du virus de l'hépatite C Charge virale : Détection quantitative) de 59,40 € (cotation 220B, tarif en France métropolitaine).

Selon l'article R322-2 du Code de la sécurité sociale, aucune participation de l'assuré n'est prévue pour les frais d'examens de biologie médicale relatifs au dépistage sérologique de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine et par le virus de l'hépatite C.

Ces actes sont donc remboursés à 100 % par l'Assurance maladie.

Par ailleurs, l'article L3411-4 précise que le dépistage des hépatites virales et la vaccination contre ces virus sont gratuits et anonymes lorsqu'ils sont effectués dans un CSAPA.

Avis du groupe de travail HAS

Les tarifs très différents des 3 tests disponibles sur le marché français constituent un facteur de choix limitant, ce d'autant que le test le plus performant présente un tarif nettement supérieur à celui des deux autres tests.

Au coût unitaire des tests, doivent être ajoutés les coûts des structures et les coûts liés à la formation et à la qualité du counseling pré- et post-test, mais qui restent à ce jour difficiles à estimer.

Ces coûts associés apparaissent essentiels pour les personnes habilitées, notamment pour les acteurs du champ médico-social, et en particulier pour les associations de petite taille, afin de disposer des moyens d'être correctement formés.

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

En effet, à l'heure actuelle, l'Assurance maladie, dans le cadre de la convention d'objectifs et de gestion Etat-CNAM-TS, soutient le financement de l'offre de dépistage communautaire par TROD VIH dans des structures de prévention ou associatives disposant d'une convention avec une Agence régionale de santé (ARS) les habilitant à utiliser des TROD. L'ensemble des structures associatives retenues à l'issue des appels à projets ont conclu une convention avec les Caisses primaires d'assurance maladie dont elles dépendent.

Les appels à projets 2011 et 2012 ont été financés par l'Assurance maladie par le biais du Fonds national de prévention, d'éducation et d'information sanitaires (FNPEIS). La prise en charge forfaitaire des TROD VIH est de 25,00 € TTC (tarif unitaire). Le coût du TROD VIH pour les associatifs est de l'ordre de 5,00 € TTC.

En dehors de cette situation, les modalités de financement des TROD VIH sont extrêmement variées et reposent sur la participation des Conseils généraux, des ARS, des COREVIH, des hôpitaux, etc.

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

Le groupe s'est donc inquiété d'une iniquité entre les différents acteurs souhaitant être impliqués dans le dépistage par TROD et de l'inégalité d'accès susceptible d'en résulter.

Le groupe préconise que des moyens de financement pérennes et garantissant un accès équitable sur l'ensemble du territoire soient désormais envisagés.

La prise en charge des tests et de l'acte associé par l'Assurance maladie devrait être considérée.

Ainsi, comme pour le dépistage biologique de l'hépatite C, aucune participation des patients ne devrait être engagée.

4.4 Articulation avec la réglementation actuelle

En France, l'encadrement des tests rapides d'orientation diagnostique est défini par l'arrêté du 11 juin 2013, et, dans le cas spécifique des TROD contre le VIH, par l'arrêté du 9 novembre 2010.

Avis du groupe de travail HAS

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

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

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

Par ailleurs, la communication et le rendu des résultats sont rendus plus complexes par l'usage des doubles tests. La formation doit y être adaptée.

En cas de couplage des TROD VIH/ VHC, une double articulation avec le réseau de soins doit être prévue en aval.

Comme pour les TROD VIH, les acteurs aptes à utiliser les TROD VHC identifiés sont donc :

- les médecins exerçant en cabinet libéral ;
- les médecins, biologistes médicaux, sages-femmes exerçant dans un établissement ou dans un service de santé (par exemple, les structures de dépistage spécialisées CDAG, CIDDIST) ;
- les infirmiers ou techniciens de laboratoire exerçant dans un établissement ou dans un service de santé sous la responsabilité d'un médecin ou d'un biologiste médical ;

mais également, dans l'optique d'un dépistage dans un cadre communautaire, et notamment par le biais d'actions « hors les murs » :

- les médecins, biologistes médicaux, sages-femmes ou infirmiers intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative impliquée en matière de prévention sanitaire ;
- et les salariés ou bénévoles, non professionnels de santé, intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative, à condition qu'ils aient préalablement suivi une formation à l'utilisation des TROD de l'infection à VHC (59).

Dans le cadre spécifique des TROD VHC, les structures associatives et les établissements médico-sociaux spécialisés dans la réduction des risques et l'accompagnement des usagers de drogues tels que les CSAPA, CAARUD, ainsi que les cellules de prise en charge médico-sociale telles que les PASS, sont des partenaires privilégiés.

Par ailleurs, dans l'optique d'un dépistage du VHC non optimal et afin d'élargir et de diversifier l'accès à l'offre de dépistage, et compte tenu des évolutions législatives liées aux examens sortant du champ de la biologie médicale et de la démo-

cratisation des tests d'orientation diagnostiques tels que les TROD des angines à streptocoque du groupe A ou de la grippe, les acteurs aptes à utiliser les TROD VHC pourraient être élargis par rapport aux TROD VIH.

Ainsi, les professionnels de santé souhaitant renforcer leur mobilisation et leur rôle dans l'initiation, la réalisation et le suivi du dépistage par TROD devraient également pouvoir bénéficier de cette offre de dépistage complémentaire au dépistage classique.

Si on peut considérer l'intérêt que présente l'utilisation des TROD en médecine générale dans les territoires isolés, où l'accès à un CDAG, CSAPA ou CAARUD peut être difficile, l'élargissement de l'utilisation des TROD aux professionnels de santé particulièrement impliqués et volontaires et exerçant dans des structures de proximité facilement accessibles et disposant d'un excellent maillage sur le territoire français peut également contribuer à renforcer l'offre de dépistage du VHC, en limitant les inégalités territoriales d'accès au dépistage, et sous réserve qu'ils présentent les garanties nécessaires et suffisantes définies dans les conditions d'utilisation des TROD, et notamment la garantie d'un espace de confidentialité. Ainsi, l'utilisation des TROD peut s'ouvrir aux pharmaciens, notamment ceux participant à des programmes d'échanges de seringues et/ou de délivrance de TSO, ou aux biologistes médicaux libéraux.

Une enquête de l'INPES réalisée auprès des publics migrants a, en outre, mis en évidence l'intérêt des CDAG (gratuité et anonymat) pour ces populations (sans papiers) ; mais ces structures ne sont pas toujours connues, apparaissent difficiles d'accès (horaires, etc.) et une stigmatisation associée au lieu est parfois rapportée, au contraire des laboratoires d'analyses médicales qui apparaissent parfois privilégiés du fait de leur proximité d'accès et de la confidentialité des examens de biologie qui y sont pratiqués (112).

L'élargissement des professionnels de santé impliqués dans la prévention primaire complète le maillage et la diversité du dépistage en termes de lieu et d'horaires.

4.5 Conditions de mise à disposition

4.5.1 Modalités d'utilisation de ces tests

Selon l'arrêté du 11 juin 2013, tout professionnel de santé réalisant des TROD est tenu au respect de la notice d'utilisation du dispositif médical de diagnostic *in vitro* et des recommandations de bonnes pratiques encadrées par une procédure d'assurance qualité.

Cette procédure d'assurance qualité est rédigée par le professionnel réalisant les tests et comporte :

- la formation accomplie pour pratiquer le test ;
- les modalités de respect des recommandations du fabricant du test ;
- les modalités de traçabilité de l'utilisation de chaque test et de leur résultat pour chaque patient, qui nécessite d'inscrire, dans chaque dossier patient ou dans le cahier de liaison ou de suivi du patient à domicile, les éléments suivants : le résultat du test avec les unités utilisées, les informations concernant le dispositif médical de diagnostic *in vitro* utilisé, le numéro de lot du test utilisé, la date et l'heure de réalisation, l'identification de l'opérateur ;
- les modalités pour la communication appropriée du résultat du test rapide au patient ;
- les modalités d'élimination des DASRI ;
- et les modalités de contrôle des appareils de mesure utilisés.

L'arrêté du 9 novembre 2010 précise que, dans le cas spécifique des TROD VIH, la procédure d'assurance qualité applicable uniquement au médecin exerçant dans un cabinet, à l'établissement, au service de santé, à la structure de prévention ou à la structure associative habilitée doit, **outre les éléments précités**, préciser également :

- le ou les laboratoires de biologie médicale identifiés pour la réalisation du diagnostic biologique de l'infection à VIH 1 et 2 ;
- les modalités de la prise en charge du patient en cas de positivité du test rapide d'orientation diagnostique.

L'arrêté du 9 novembre 2010 fixe également les **recommandations de bonnes pratiques encadrant l'utilisation des TROD VIH**, au regard de la finalité du test et des modalités d'information et d'accompagnement des personnes testées, ainsi que des règles applicables aux structures et personnes réalisant les TROD de l'infection à VIH 1 et 2, comprenant le respect de la soumission au **secret médical ou professionnel**, dont la révélation est punie dans les conditions définies par l'article 226-13 du Code pénal, ainsi que le respect des recommandations des fabricants relatives à l'utilisation et la conservation des tests.

Les bonnes pratiques des TROD de l'infection à VIH 1 et 2 associées à la finalité d'un TROD et aux modalités d'information et d'accompagnement des personnes testées précisent que :

- un TROD de l'infection à VIH 1 et 2 ne peut être proposé pour un bénéfice autre que celui de la personne testée ;
- le consentement libre et éclairé du patient dûment informé est recueilli avant la réalisation de tout test. Lorsque ce consentement est recueilli par un professionnel de santé, celui-ci se conforme aux dispositions des articles L. 1111-2 et L. 1111-4 du Code de la santé publique ;
- toute personne qui pratique ce test ou qui en bénéficie doit savoir que ce test ne permet qu'une orientation diagnostique et ne constitue **en aucun cas un diagnostic biologique** ;
- l'information de la personne testée quant au résultat du test est délivrée au cours d'un entretien individuel, dans un espace permettant de conserver la complète confidentialité nécessaire à cet entretien ;
- en cas de résultat positif du test, la personne est dirigée soit vers un médecin, soit vers un établissement ou un service de santé pour la réalisation du diagnostic biologique de l'infection à VIH 1 et 2 et, si besoin, une prise en charge médicale ;
- en cas de résultat négatif, la personne testée est informée des limites inhérentes à l'interprétation du résultat du test, voire de l'éventualité de réaliser le diagnostic biologique précité, notamment en cas de risque récent de transmission du VIH ;
- il est proposé une information sur les autres infections sexuellement transmissibles et les hépatites virales, une orientation vers un lieu de dépistage et/ou de prise en charge de ces IST à toute personne bénéficiant d'un TROD de l'infection à VIH 1 et 2.

Avis du groupe de travail HAS

Le groupe de travail a considéré que la même procédure d'assurance qualité et les mêmes recommandations de bonnes pratiques encadrant l'utilisation des TROD VIH sont susceptibles de s'appliquer aux professionnels de santé et structures de prévention et structures associatives aptes à utiliser des TROD VHC. En plus de ces conditions générales, il est souligné qu'un espace de confidentialité est strictement nécessaire et qu'une articulation avec le réseau de soins en aval est indispensable pour permettre la prise en charge médicale des personnes dépistées.

4.5.2 Habilitation des structures de prévention ou associations impliquées

Les structures de prévention ou structures associatives permettent de toucher des publics privilégiés et/ou les plus isolés (usagers de drogues, migrants, précaires, etc.) et de proposer une offre de dépistage alternative communautaire pour un public n'ayant pas recours à une offre de dépistage conventionnel et au plus près de populations ciblées par le biais d'actions « hors les murs ».

Toutefois, les associations auditionnées et les membres associatifs du groupe de travail ont tous souligné que ces structures sont confrontées à une hétérogénéité des ressources disponibles, notamment en termes de personnel médical.

Une démedicalisation de l'offre au dépistage apparaît donc essentielle afin de permettre à des animateurs de prévention formés et volontaires de réaliser ces tests au plus près des populations à risque. Le dépistage peut ainsi être réalisé par les pairs.

Toutefois, l'implication et la mobilisation des structures participantes sont variables, et certains centres peuvent présenter des difficultés à la mise en place du dépistage par les TROD VHC. L'intérêt d'échanges sur les pratiques et d'existence de collaboration entre binômes expérimentés et non expérimentés a été rapporté.

Avis du groupe de travail HAS

Les habilitations délivrées par le biais d'un conventionnement par les directeurs d'Agence régionale de santé dans le cadre des TROD VIH, permettant de s'assurer que les personnels des structures médico-sociales et associatives sont formés et que ces structures sont organisées de façon appropriée pour cette activité, paraissent également adaptées aux TROD VHC. Un couplage de ces habilitations ou, le cas échéant, un avenant à la convention déjà existante, doit être prévu en l'absence de tests rapides combinés disponibles.

Un cahier des charges devra être élaboré sur le modèle du cahier des charges des TROD VIH. Le contenu de ce dernier, fixé par l'arrêté du 9 novembre 2010 concernant les TROD VIH, est également adapté aux TROD VHC et aux populations à risque ciblées par le dépistage de l'hépatite C.

Une attention particulière doit être portée aux difficultés rencontrées lors de la mise en place, et une évaluation régulière de ces structures et de leur activité est donc nécessaire.

4.5.3 Formation des professionnels et acteurs aptes à utiliser ces tests

Au-delà des professionnels de santé, chez qui une formation pratique aux tests reste indispensable, les personnes exerçant ou intervenant dans les structures de prévention ou associatives devront avoir reçu une formation spécifique dont les objectifs sont de compléter les connaissances sur les risques et les modes de transmission du VHC et des IST associés aux différentes pratiques des populations et individus rencontrés, de renforcer les capacités à mener des entretiens de prévention adaptés aux besoins des publics et au cadre particulier des entretiens pré- et post-tests, d'acquérir les connaissances et compétences nécessaires à une utilisation de tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VHC.

Ces objectifs sont à adapter au niveau de compétences et d'expérience déjà acquis sur le VHC par les personnes à former.

Les conditions de formation, telles que définies par l'arrêté du 9 novembre 2010 pour les TROD VIH, sont adaptées au dépistage du VHC.

Les obligations en matière de respect du secret médical ou professionnel devront être rappelées.

Avis du groupe de travail HAS

Les conditions de formation applicables à ce jour aux TROD VIH peuvent être élargies aux TROD VHC. Dans un objectif de simplification et d'uniformisation des démarches, la formation délivrée et sa validation doivent être communes pour le dépistage de l'infection par VIH et VHC pour les personnes exerçant ou intervenant dans les structures de prévention ou associatives. Pour les professionnels de santé, une formation de mise à niveau et une formation pratique restent nécessaires.

4.5.4 Conditions de restitution des résultats et d'accompagnement des personnes dans l'initiation d'une prise en charge

Le counseling ou entretien d'information-conseil personnalisé pré-test doit être l'occasion de la délivrance de messages de prévention et d'éducation, notamment sur les stratégies de prévention et de réduction des risques chez les UD.

A cette occasion, le pouvoir infectant élevé du VHC et la forte résistance de ce virus doivent être rappelés. Il est fondamental de réduire l'initiation à l'usage de la voie intraveineuse, ou, à défaut, de permettre de le faire dans les conditions les moins périlleuses possibles, sachant que les toutes premières injections sont particulièrement à risque.

Il convient également d'insister sur certains points particuliers concernant l'interprétation des résultats (en cas de résultat positif ou négatif du TROD). Ainsi, en dehors des éléments d'information classiquement développés dans le cadre du counseling pré-test, dont l'objectif est de permettre un consentement éclairé au dépistage, les personnes devront être informées qu'en cas de réalisation d'un TROD, les résultats du test lui seront remis au cours de la même visite. En outre, les avantages et inconvénients des TROD par rapport à un dépistage classique devront être explicités. Il conviendra ainsi d'informer les personnes des moindres sensibilité et spécificité des TROD par rapport aux tests Elisa de 3^{ème} génération. Au moment du rendu de résultat, il sera en outre nécessaire d'expliquer la signification d'un résultat invalide, d'un résultat négatif, d'un résultat positif, et la nécessité, dans ce dernier cas, de réaliser un test de confirmation sérologique imposant par la suite des prélèvements veineux dans une structure médicalisée.

La remise des résultats à la personne concernée devra se dérouler au cours d'un entretien individuel, dans un espace permettant de conserver la complète confidentialité nécessaire à cet entretien.

En cas de résultat positif du test, la personne devra être dirigée soit vers un médecin, soit vers un établissement ou un service de santé pour la réalisation du diagnostic biologique de l'infection à VHC.

Des dispositions et accords partenariaux devront être conclus pour faciliter l'accès à la confirmation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VHC positifs et à la prise en charge des personnes concernées par des services spécialisés de l'infection à VHC.

Avis du groupe de travail HAS

La mise en place préalable d'un réseau de soins en aval et en partenariat avec l'ensemble des acteurs impliqués dans le parcours de prise en charge est indispensable pour permettre la prise en charge des personnes dépistées. Ainsi, un partenariat procéduralisé avec une unité capable de réaliser une confirmation sérologique et avec les structures de soins permettant l'orientation vers une prise en charge globale et un suivi adapté après confirmation diagnostique facilitant à la fois l'accès et la coordination des professionnels de santé impliqués, tels que notamment les hépatologues, infectiologues, addictologues, psychiatres, diététiciens, est essentiel (ex : mise en place de dispositif coupe-file).

La construction de ce réseau permet de définir le parcours de prise en charge globale, de déterminer clairement le rôle de chacun et de définir des conduites à tenir dans certaines situations particulières.

4.6 Perspectives soulevées par le groupe de travail

Plusieurs perspectives ont été identifiées par le groupe de travail et devront être, à moyen terme, prises en compte, afin d'améliorer les stratégies et le dispositif de dépistage en France.

En particulier, l'utilisation des tests sur papier buvard qui, s'ils ne sont pas des tests rapides, demeurent particulièrement intéressants pour une utilisation délocalisée auprès du patient ou hors les murs, et notamment en combinaison avec les TROD.

En effet, ces tests présenteraient certains avantages :

- une meilleure acceptabilité (expériences en prison, en camion), notamment dans des actions hors les murs ou en cas de prélèvement veineux difficile :

Une étude anglaise a été réalisée afin de déterminer si le recours au prélèvement capillaire déposé sur buvard permet d'augmenter l'offre de dépistage au sein de centres spécialisés de prise en charge des usagers de drogues et de prisons. Au total, 28 centres ont été randomisés par paires : 14 dans le groupe intervention, formés et pratiquant le prélèvement capillaire par buvard, et 14 dans le groupe contrôle pratiquant le prélèvement par sang veineux. A 6 mois, le taux de dépistage moyen était de 20,6 % dans le groupe intervention et de 5,4% dans le groupe contrôle ($p=0,048$) (113).

- couplés aux TROD, ils éviteraient tout prélèvement veineux pour le dépistage ;
- ils sont utilisables pour le VIH, le VHC et le VHB ;
- ils permettraient un diagnostic sérologique et moléculaire (ARN VHC) aussi bien qualitatif que quantitatif :

Une première étude, ayant comparé 200 résultats issus de prélèvements capillaires et avec les résultats obtenus sur sérum, a révélé une excellente sensibilité (99,0 %) et une très bonne spécificité (98 %) de tests réalisés à partir de sang total sur buvard, et a confirmé la possibilité d'utiliser les buvards pour détecter les anticorps anti-VHC, ainsi que pour quantifier l'ARN du VHC et identifier le génotype (114).

Ces résultats ont également été confirmés par une étude menée par le CNR des hépatites B, C et delta à partir de près de 500 prélèvements, selon laquelle la sensibilité était de 99,1 % [IC 95 % : 97,7-99,7 %] et la spécificité de 98,9 % [IC 95 % : 96,1-99,7 %] par rapport aux tests Elisa réalisés à partir de prélèvements sériques (115).

Cependant, l'utilisation des papiers buvards ne relève pas de technique standardisée d'analyse, et, à ce jour, ils restent à réserver à des laboratoires hautement spécialisés en recherche uniquement. Leurs conditions de séchage sont extrêmement importantes ; ils nécessitent également des pré-

cautions particulières au cours du transport (nécessité de congélation au-delà de 6 jours en raison de la fragilité de l'ARN, mais transport simplifié par rapport à un prélèvement classique, envoi par voie postale possible) et nécessitent une assurance de la traçabilité. Enfin, le délai de rendu des résultats reste variable et dépendant de l'implication du laboratoire (3-4 jours à 2 semaines) et ne permet pas de limiter les risques de non-rendu des résultats (risque de patients perdus de vue).

Le groupe de travail a également identifié la question du développement des tests Multiplex permettant la détection des anticorps anti-VIH, des anticorps anti-VHC, de l'AgHBs qui, même si les données actuelles de performances ne sont pas optimales, se posera dans les années à venir.

De même la question des auto-tests a été évoquée.

5. Recommandations de la HAS

Les présentes recommandations, élaborées à la demande de la Direction Générale de la Santé, portent sur la place des tests rapides d'orientation diagnostique dans la stratégie actuelle de dépistage de l'hépatite C, ainsi que sur l'identification des publics susceptibles d'en bénéficier, la définition des acteurs aptes à utiliser ces tests et l'articulation avec la réglementation actuelle. Sont exclus du champ des recommandations les autres méthodes alternatives de prélèvements (ex : papier buvards) et les auto-tests.

La stratégie de dépistage de l'hépatite C repose actuellement sur la détection des Ac anti-VHC par un test Elisa de 3^{ème} génération réalisé à partir d'un prélèvement veineux.

Ce dépistage est un dépistage ciblé des personnes à risque d'infection par le VHC, en particulier :

- Les usagers de drogues par voie intraveineuse ou pernasale ;
- Les personnes originaires ou ayant reçu des soins dans des pays à forte prévalence de VHC ;
- Les partenaires sexuels et les membres de l'entourage familial des personnes atteintes d'hépatite chronique C ;
- Les personnes transfusées avant 1992 ;
- Les personnes incarcérées ou l'ayant été.

Alors que l'activité de dépistage de l'hépatite C en France est importante et en constante augmentation (3,4 millions de sérologies VHC en 2010), le dépistage reste insuffisamment ciblé et il persiste un retard au dépistage.

L'arrivée de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) du VHC disposant du marquage CE sur le marché français est susceptible de permettre une augmentation de l'offre et de l'accès au dépistage, et notamment d'atteindre des individus qui ne se font pas ou pas suffisamment dépister par rapport à leur exposition au risque et de les insérer dans un processus de prévention et d'accès aux soins.

Les progrès majeurs survenus ces dernières années dans le diagnostic et la prise en charge de l'hépatite C ainsi que les avancées thérapeutiques à venir justifient un renforcement du dépistage, notamment parmi les populations les plus exposées au risque de transmission du VHC.

Devant ces progrès thérapeutiques actuels et à venir, le dépistage présente un intérêt individuel et collectif : un intérêt individuel, dès lors qu'il vise à faciliter l'accès et l'orientation vers une prise en charge plus précoce de la maladie, ouvrant la voie au traitement de l'hépatite C et à une prise en charge globale permettant de prévenir l'évolution vers des formes avancées de la maladie et de réduire les complications associées au VHC ; et un intérêt collectif, dès lors qu'il conduit à une meilleure connaissance du statut sérologique afin de favoriser l'adoption de comportements de prévention pour limiter la transmission du VHC à autrui et réduire le réservoir viral.

Place des TROD dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C

Après examen de la littérature et des expérimentations sur les TROD, la HAS, en accord avec le groupe de travail, considère que :

- Les TROD présentent certains avantages : rapidité d'obtention des résultats limitant les risques de perdus de vue associés au délai d'attente existant dans le dispositif classique, simplicité du dépistage et facilité d'utilisation, acceptabilité, absence de prélèvement veineux initial en cas d'accès veineux difficile, facilité d'accès au dépistage dans un cadre médicalisé et non médicalisé, et dans des structures délocalisées au plus près des personnes à dépister, y compris des dispositifs mobiles.
- Au regard de ces avantages, les performances des TROD VHC disponibles sur le marché français, Oraquick® HCV et Toyo® HCV, sur les matrices d'intérêt et évalués à partir d'études

indépendantes des fabricants sont satisfaisantes par rapport aux tests par méthode immuno-enzymatique.

- Compte tenu des meilleures performances rapportées sur sang total capillaire, celui-ci constitue la matrice d'intérêt à privilégier. Toutefois, le dépistage par TROD à partir de liquide cravicaire reste utile dès lors que le prélèvement capillaire est impossible ou refusé par la personne.
- Les performances des différents tests commercialisés sont variables. Le test Oraquick® HCV est celui qui présente les meilleures performances sur sang total capillaire et est également le seul à avoir été développé sur liquide cravicaire, mais c'est actuellement le plus cher.

Ainsi, au vu de leurs performances actuelles satisfaisantes et de leurs avantages par rapport au dépistage classique, la HAS considère que si les tests Elisa restent l'outil privilégié du dépistage biologique de l'hépatite C, les TROD disponibles sur le marché français et marqués CE constituent un outil de dépistage **complémentaire** au dépistage classique dès lors qu'il peut permettre d'améliorer l'accès au dépistage de certains individus actuellement non ou insuffisamment rejoints par le dispositif classique reposant sur l'utilisation des tests Elisa.

En effet, compte tenu de leurs moindres sensibilité et spécificité par rapport au test de dépistage par méthode immuno-enzymatique (Elisa de 3^{ème} génération) qui reste la méthode de référence, la HAS rappelle que le dépistage par TROD **ne vise pas à concurrencer ou remplacer les dispositifs traditionnels de dépistage**, mais plutôt à compléter le modèle de dépistage classique de l'infection à VHC dès lors qu'il peut se révéler plus adapté pour atteindre certains individus au sein de la population cible du dépistage du VHC.

Les TROD VHC constituent un outil intéressant permettant ainsi de répondre aux objectifs de renforcement de la prévention et du dépistage de l'hépatite C dans les populations particulièrement exposées au risque de transmission du VHC, et d'améliorer la connaissance du statut sérologique vis-à-vis de l'infection. Ils s'intègrent au dispositif de dépistage par TROD déjà existant dans le domaine du VIH.

Populations cibles des TROD VHC

La HAS distingue, à l'issue de l'analyse des données épidémiologiques et en accord avec le groupe de travail, deux catégories de populations pouvant bénéficier en priorité de cette nouvelle offre de dépistage :

- Populations à risque éloignées des structures d'accès commun :

Il s'agit des personnes à risque les plus isolées et éloignées du système de soins et/ou les plus précaires, vulnérables socialement et qui ne fréquentent pas les structures de soins traditionnelles. Les usagers de drogues parmi lesquels se situe le réservoir viral, notamment les plus marginaux non suivis dans le dispositif commun (y compris en médecine générale) et n'arrivant pas jusqu'aux dispositifs spécialisés, les migrants provenant d'une zone de forte endémicité (Egypte, Pakistan, Géorgie et pays de l'Europe de l'Est, etc.), et les personnes cumulant plusieurs facteurs de risque (consommation de drogue, antécédents de transfusion, PVVIH) constituent les cibles prioritaires du dépistage par TROD.

- Populations à risque non ou insuffisamment dépistées et chez qui les avantages des TROD arriveraient plus facilement à convaincre de l'intérêt d'un dépistage immédiat.

Il s'agit des individus à risque qui ne se font pas ou pas suffisamment dépister par rapport à leur exposition à risque, fréquentant les structures de soins de proximité, par exemple, les UD suivis dans le dispositif commun (notamment en médecine générale) ou dans des centres spécialisés, les personnes en milieu carcéral suivies en UCSA, ou les personnes vivant avec le VIH et chez qui les avantages des TROD (simplicité de l'usage, rapidité du rendu des résultats, absence de prélèvement veineux initial en cas d'accès veineux difficile) arriveraient plus facilement à convaincre de l'intérêt d'un dépistage dans l'immédiat.

La HAS, en accord avec le groupe de travail, préconise, pour ces personnes, une prise en charge par l'Assurance maladie du dépistage par TROD afin de garantir un accès équitable sur l'ensemble du territoire et qu'aucune participation des patients ne soit engagée, comme pour le dépistage biologique de l'hépatite C.

Structures et acteurs

L'utilisation des TROD VHC peut être envisagée dans des cabinets de médecine générale, dans des établissements ou dans des services de santé (UCSA), dans des structures traditionnelles d'offre de dépistage (CDAG, CIDDIST, etc.) ou dans des structures associatives et médico-sociales spécialisées dans la réduction des risques et l'accompagnement des usagers de drogues telles que les CSAPA, CAARUD, ou encore dans des cellules de prise en charge médico-sociale telles que les PASS à destination des personnes précaires en difficultés sociales.

Les acteurs aptes à utiliser les TROD VHC sont, tout comme pour les TROD VIH :

- les médecins exerçant en cabinet libéral ;
- les médecins, biologistes médicaux, sages-femmes exerçant dans un établissement ou dans un service de santé (par exemple, les structures de dépistage spécialisées CDAG, CIDDIST) ;
- les infirmiers ou techniciens de laboratoire exerçant dans un établissement ou dans un service de santé sous la responsabilité d'un médecin ou d'un biologiste médical ;

Mais également, dans l'optique d'un dépistage dans un cadre communautaire :

- les médecins, biologistes médicaux, sages-femmes ou infirmiers intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative impliquée en matière de prévention sanitaire ;
- et les salariés ou bénévoles, non professionnels de santé, intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative, à condition qu'ils aient préalablement suivi une formation à l'utilisation des TROD.

Ces acteurs pourraient également être élargis aux professionnels de santé exerçant dans des structures de proximité facilement accessibles, disposant d'un excellent maillage sur le territoire français et diversifiant l'offre de dépistage en termes de lieu et d'horaires.

Cependant, il convient de souligner que très peu d'expérimentations concluantes, y compris avec les TROD VIH, ont été menées en pratique de ville, notamment en cabinets de médecine générale.

Ainsi, l'utilisation des TROD pourrait s'ouvrir aux professionnels de santé volontaires et impliqués dans des programmes de prise en charge des usagers de drogues (stratégie de prévention et de réduction des risques) ou des réseaux de soins ville-hôpital spécialisés, notamment les pharmaciens participant activement à des programmes d'échanges de seringues ou de délivrance de TSO, ou les infirmières et biologistes médicaux libéraux impliqués dans des réseaux de soins et sous réserve qu'ils présentent les garanties nécessaires et suffisantes définies dans les conditions d'utilisation des TROD, et notamment la garantie d'un espace de confidentialité.

Conditions générales d'utilisation des TROD

► Information

La mise en œuvre d'une information adaptée doit permettre dans tous les cas, *a minima*, de garantir le consentement éclairé au dépistage rapide et la compréhension par le consultant du processus de dépistage rapide.

Toute personne à dépister par TROD devra en particulier être informée des avantages des TROD et de la remise des résultats du test lors de la même visite, mais également des limites de sensibilité et spécificité des TROD par rapport au dépistage classique.

Toute personne bénéficiant d'un TROD devra surtout se voir expliquer la signification d'un résultat négatif, d'un résultat invalide et d'un résultat positif, et de la nécessité, dans ce dernier cas, d'un test sérologique impliquant la réalisation d'un prélèvement sanguin dans une structure médicalisée.

► Algorithme de dépistage

L'interprétation des résultats du TROD doit tenir compte du contexte clinique et épidémiologique.

Un résultat négatif du TROD peut être considéré comme excluant une infection par le VHC, sauf en cas d'exposition récente datant de moins de 3 mois.

En cas de suspicion d'infection récente, un nouveau dosage des Ac anti-VHC est recommandé 3 mois après, soit par TROD, soit par test biologique.

En cas de résultat positif du TROD, un contrôle systématique de la sérologie par un test immuno-enzymatique (Elisa de 3^{ème} génération) devra être réalisé à partir d'un **prélèvement veineux unique** afin d'éliminer un éventuel faux positif.

En cas de résultat invalide (TROD ininterprétable), un second TROD ou sérologie au moyen d'un test Elisa pourront être réalisés.

Conformément aux recommandations sur le dépistage biologique de l'hépatite C de la HAS, en cas d'Ac anti-VHC négatifs, le résultat du dépistage doit être annoncé de la façon suivante : absence de contact avec le VHC, sauf infection récente avant séroconversion ou immunodépression sévère.

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

En cas d'Ac anti-VHC positifs, et s'agissant d'un test à visée confirmatoire, la HAS ne recommande plus un contrôle de la sérologie par un nouveau test immuno-enzymatique avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement comme prévu dans la nomenclature des actes de biologie médicale.

En cas d'Ac anti-VHC positifs, la détermination du caractère actif de l'infection par recherche de l'ARN du VHC sur le **même prélèvement veineux**, à l'initiative du biologiste¹², est nécessaire.

En cas de négativité de la PCR, un suivi régulier est nécessaire.

Par ailleurs, la HAS recommande de renouveler régulièrement le dépistage chez les usagers de drogues actifs, ainsi que chez toute personne en cas de persistance de pratique à risque, selon les recommandations publiées par l'ANAES en 2001.

► Système d'assurance qualité

La HAS considère que les modalités d'utilisation, contraintes de qualité et exigences réglementaires pour les professionnels de santé et les acteurs du champ médico-social doivent être les

¹² Bien que non inscrit actuellement en ce sens à la Nomenclature des actes de biologie médicale

mêmes que celles établies pour les TROD VIH. Les procédures d'assurance qualité et les recommandations de bonnes pratiques encadrant l'utilisation des TROD VIH doivent s'appliquer aux professionnels de santé et aux acteurs du champ médico-social des structures de prévention et structures associatives aptes à utiliser des TROD VHC.

La HAS souligne l'importance de la garantie du respect des règles relatives au secret médical et professionnel, en particulier lors d'utilisation de TROD dans un contexte démedicalisé et d'usage hors les murs.

En dehors d'une formation spécifique portant sur les risques et les modes de transmission du VHC et des IST ainsi que sur les messages de prévention sur les conduites à risque, il n'est pas apparu de spécificités à prendre en compte en fonction des publics ciblés. La formation devra être adaptée au cas des doubles tests VHC et VIH pour lequel la communication et le rendu des résultats sont rendus plus complexes.

Ainsi, l'articulation avec la réglementation actuelle doit prévoir d'intégrer un couplage des formations et des habilitations pour les TROD VIH et VHC. La formation et sa validation devraient être communes avec les TROD VIH dans un objectif de simplification et d'uniformisation des démarches. Le cahier des charges devra être élaboré sur le modèle du cahier des charges des TROD VIH.

Une attention particulière doit être portée sur les difficultés rencontrées lors de la mise en place, et une évaluation régulière des structures du champ médico-social et de leur activité est donc nécessaire.

► **Accompagnement des personnes dans l'initiation d'une prise en charge**

La stratégie de dépistage par TROD doit permettre d'assurer une entrée et un accompagnement des personnes testées dans une démarche globale de prévention et de réduire les barrières d'accès aux soins afin de permettre une prise en charge la plus précoce possible pour les personnes découvrant leur séropositivité vis-à-vis du VHC.

La mise en place préalable d'un réseau de soins en aval, facilitant à la fois l'accès des patients et la coordination de l'ensemble des acteurs et des professionnels de santé impliqués dans le parcours de prise en charge de l'hépatite C tels que les hépatologues, infectiologues, addictologues, psychiatres, diététiciens (ex. : mise en place de dispositif coupe-file), revêt donc un caractère indispensable afin de permettre une prise en charge optimale des personnes dépistées positives.

En cas de couplage des TROD VIH et VHC, une double articulation avec le réseau de soins doit être prévue en aval.

Suivi et évaluation

Enfin, à ce jour, la HAS souligne qu'il existe encore très peu de données disponibles pour estimer l'impact réel de l'utilisation des TROD VHC sur la réduction des contaminations secondaires et sur l'amélioration du pronostic de l'infection par l'accès plus rapide au traitement anti-VHC. Le suivi de la mise en œuvre du dépistage de l'hépatite C par TROD est donc nécessaire.

Il paraît opportun de définir en amont des indicateurs de suivi à renseigner en cas de programme de dépistage par TROD, voire de proposer des évaluations de l'impact de ces tests sur l'accès aux soins.

6. Perspectives

Plusieurs perspectives ont été identifiées et devraient être, à moyen terme, prises en compte afin d'améliorer les stratégies et le dispositif de dépistage des hépatites en France.

Des méthodes moins invasives et contraignantes que le prélèvement veineux classique, permettant une biologie délocalisée auprès du patient, apparaissent comme particulièrement intéressantes. A ce titre, les prélèvements de sang total à partir de papiers buvards, s'ils ne sont pas des TROD, demeurent particulièrement intéressants pour une utilisation délocalisée auprès du patient ou hors les murs, et notamment en combinaison avec les TROD, afin d'éviter tout prélèvement veineux.

La fiabilité et les conditions d'utilisation, de transport et de d'assurance qualité de ce mode de prélèvement alternatif devront cependant être mieux établies.

Certaines questions d'évaluation ne faisant pas partie du champ du présent travail mériteraient d'être abordées dans de futurs travaux.

Elles concernent en particulier :

- la réactualisation des populations à cibler par le dépistage du VHC en France :

Compte tenu notamment du contexte épidémiologique actuel, des nouvelles recommandations de dépistage concernant les baby-boomers aux Etats-Unis et du caractère relativement ancien des recommandations françaises qui sont ressenties comme obsolètes, la HAS, en accord avec le groupe de travail, ainsi que le HCSP dans son rapport sur l'Evaluation du Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2013, ont souligné l'intérêt d'une réactualisation des populations à cibler par le dépistage du VHC en France.

A ce titre, le rapport de recommandations 2014 sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C récemment publié, sous la direction du Pr Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF (Association française pour l'étude du foie), préconise de poursuivre le dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque actuellement en vigueur et de l'élargir aux hommes âgés de 18 à 60 ans et aux femmes enceintes dès la première consultation prénatale (116). Il préconise d'associer dans tous les cas la recherche des trois virus VHB, VHC et VIH.

En effet, dans le cadre de ce rapport, l'InVS a réalisé une analyse des caractéristiques des personnes identifiées ARN VHC positif ignorant leur statut sérologique vis-à-vis du VHC, en 2004, à partir de l'enquête nationale de prévalence des hépatites B et C (19). D'après cette analyse, environ 100 000 personnes étaient concernées, dont environ la moitié d'hommes (toutes classes d'âge) et la moitié de femmes (essentiellement 60-80 ans) (117). Si aucun profil évident n'a été retrouvé pour les hommes, un lien vraisemblable avec des antécédents de transfusion avant 1992 a été retrouvé pour les femmes, du fait de la classe d'âge concernée (60-80 ans) (données présentées à l'*European Association for the Study of the Liver* en avril 2014).

Les résultats définitifs de l'enquête Coquelicot 2011 seront également particulièrement intéressants.

- l'évaluation de la place des TROD dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B :

Le fardeau de l'hépatite B, tout aussi important que celui de l'hépatite C, l'existence de publics vulnérables éloignés du dispositif classique de dépistage et la disponibilité récente de TROD de l'infection par le VHB avec un marquage CE sur le marché français évalués par des études indépendantes sont en faveur d'une évaluation qui a été inscrite au programme de travail de la HAS en 2014.

Listes des tableaux et figures

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques par sexe et âge des patients anti-VHC positifs « dépistés récents » nouvellement pris en charge par les pôles de référence en 2007, France, d'après l'Institut de veille sanitaire, 2009 (66).	26
Tableau 2. Spécifications Techniques Communes pour la mise sur le marché européen des dispositifs de diagnostic de l'hépatite C d'après la décision de la Commission Européenne du 3 février 2009 (2009/886/CE) (56)	33
Tableau 3 : Caractéristiques des trousse rapides d'orientation diagnostique commercialisées en France	34
Tableau 4 : Performances des TROD (hors séroconversion) marqués CE et distribués en France, selon les fabricants	35
Tableau 5 : Performances des TROD (hors séroconversion) marqués CE et distribués en France, contrôle de marché, d'après l'ANSM, 2012 (85).	43
Tableau 6 : Performances des TROD marqués CE et commercialisés en France, d'après l'étude du Centre national de référence des hépatites B, C et delta	44
Tableau 7 : Performances cliniques (hors séroconversion) des TROD marqués CE et commercialisés en France, selon la revue de la littérature	46
Tableau 8. Performances des TROD par matrice, d'après la méta-analyse de Shivkumar <i>et al.</i> , 2012 (95)	49
Tableau 9 : Synthèse des performances sur les matrices d'intérêt des tests rapides d'orientation diagnostique marqués CE et commercialisés en France à partir des seules études indépendantes	50
Figure 1. Séquence de dépistage recommandée pour identifier les infections à VHC active d'après l' <i>American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Diseases Society of America</i> , 2014	31

Abréviations

Ac HBs	Anticorps HBs
AFEF	Association française pour l'étude du foie
AgHBs	Antigène HBs
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANRS	Agence nationale de recherche sur le sida
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ARN	Acide ribonucléique
ARS	Agence régionale de santé
CAARUD	Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction de risques pour usagers de drogues
CSAPA	Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
CDAG	Centre de dépistage anonyme et gratuit
CE	Communauté Européenne
CEESP	Commission évaluation économique et santé publique
Cetaf	Centre technique d'appui et de formation des Centres d'examens de santé
CIDDIST	Consultations d'information de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles
CMUc	Couverture maladie universelle complémentaire
Cnam-ts	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNR	Centre national de référence
Comede	Comité médical pour les exilés
Corevih	Comité de coordination régionale de la lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine
DASRI	Déchets d'activités de soins à risques infectieux
DGS	Direction générale de la santé
ELISA	<i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i>
FNPEIS	Fonds national de prévention, d'éducation et d'information sanitaires
HAS	Haute Autorité de Santé
HSH	Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
IC	Intervalle de confiance
InVS	Institut de veille sanitaire
IST	Infections sexuellement transmissibles
MG	Médecins généralistes
OFDT	Observatoire français des drogues et toxicomanies
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> – Réaction en chaîne par polymérase
PVVIH	Personnes vivant avec le VIH
RDR	Réduction des risques
SEESP	Service évaluation économique et santé publique de la HAS
SFTS	Société française de transfusion sanguine
TROD	Tests rapides d'orientation diagnostique
TSO	Traitement substitutif des opiacés
UD	Usagers de drogues
UDIV	Usage de drogues par voie intraveineuse
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C

Annexe 1. Références

1. Ministère de la Santé et des Sports, Direction générale de la Santé. Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012. Paris: Ministère de la Santé et des Sports; 2009.
http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatites.pdf
2. Haute Autorité de Santé. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/place_des_trod_dans_la_strategie_de_depistage_du_vhc_-_note_de_cadrage.pdf
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Comment évaluer *a priori* un programme de dépistage ? Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_programme_depistage_rap.pdf
4. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
5. Haute Autorité de Santé. Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf
6. Zarski JP, Souvignet C. Physiopathologie de l'infection virale C. Gastroentérol Clin Biol 2002;26(Spec No 2):B154-62.
7. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Hépatite C. Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. Document à l'usage des médecins. Saint-Denis: INPES; 2007.
<http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/officiels/vhc/2007-hvc-medecins-inpes.pdf>
8. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? Hepatology 2010;52(4):1497-505.
9. Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R, Shivkumar S, Pai NP, Klein M. Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review. Sex Transm Infect 2012;88(7):558-64.
10. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. Hepatology 2002;36(5 Suppl 1):S106-S13.
11. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport d'activité hémovigilance 2011. Saint-Denis: ANSM; 2012.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/94eaed87fcb1d3c9d2187f4945256875.pdf
12. Lucidarme D. Hépatite C et usage de drogue : épidémiologie, dépistage, histoire naturelle et traitement. Gastroentérol Clin Biol 2002;26(Spec No 2):B112-20.
13. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Réduction des risques chez les usagers de drogues. Paris: INSERM; 2010.
<http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>
14. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Prévention de l'hépatite B auprès des personnes les plus exposées. Repères pour votre pratique [En ligne] 2005.
<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/931.pdf>

15. Pol S. Epidémiologie et histoire naturelle de l'hépatite B. *Rev Prat* 2005;55(6):599-606.
16. 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
17. Institut de veille sanitaire. Connaissances, perceptions et attitudes vis-à-vis des hépatites virales B et C en France. Numéro thématique. *BEH* 2012(29-30).
18. Institut de veille sanitaire, Dhumeaux D, Antona D, Letort MJ, Lévy-Bruhl D, Brouard C, *et al.* Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. Numéro thématique. *BEH* 2009(20-21).
19. Meffre C, le Strat Y, Larocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, *et al.* Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010;82(4):546-55.
20. Roudot-Thoraval F, Brouard C. Le dépistage des hépatites virales B et C : un renforcement nécessaire. *Concours méd* 2013;135(4):284-6.
21. Institut de veille sanitaire. La surveillance épidémiologique des donneurs de sang : VIH, VHC, VHB, HTLV, syphilis [Dossier] [En ligne] 2013.
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Populations-et-sante/Donneurs-de-sang/La-surveillance-epidemiologique-des-donneurs-de-sang-VIH-VHC-VHB-HTLV-syphilis>
22. Institut de veille sanitaire, Velter A, Barin F, Bouyssou A, le Vu S, Guinard J, *et al.* Prévalence du VIH et comportement de dépistage des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens, Prévagay 2009. *BEH* 2010(45-46):464-7.
23. Institut de veille sanitaire, Chiron E, Jauffret-Roustide M, le Strat Y, Chemlal K, Valantin MA, *et al.* Prévalence de l'infection par le VIH et le virus de l'hépatite C chez les personnes détenues en France. Résultats de l'enquête Prévacar 2010. *BEH* 2013(35-36):445-50.
24. Institut de veille sanitaire, Jauffret-Roustide M, Couturier E, le Strat Y, Barin F, Emmanuelli J, *et al.* Estimation de la séroprévalence du VIH et VHC et profils des usagers de drogue en France : étude InVS-ANRS coquelicot 2004. *BEH* 2006(33):244-7.
25. Direction générale de la Santé. Enquête PREVACAR. Volet offre de soins. VIH, hépatites et traitements de substitution en milieu carcéral. Paris: DGS; 2011.
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Enquete_PREVACAR - Volet offre de soins - VIH hepatitis et traitements de substitution en milieu carceral octobre 2011.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Enquete_PREVACAR_-_Volet_offre_de_soins_-_VIH_hepatites_et_traitements_de_substitution_en_milieu_carceral_octobre_2011.pdf)
26. Institut de veille sanitaire, Jauffret-Roustide M, Pillonel J, Weill-Barillet L, Léon L, le Strat Y, *et al.* Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France. Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot 2011. *BEH* 2013(39-40):504-9.
27. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006. Huitième rapport national du dispositif Trend. Saint-Denis La Plaine: OFDT; 2008.
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxaco2.pdf>
28. Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2011;31(Suppl 2):1-3.
29. Sharvadze L, Nelson KE, Imnadze P, Karchava M, Tsertsvadze T. Prevalence of HCV and genotypes distribution in general population of Georgia. *Georgian Med News* 2008(165):71-7.
30. Comité médical pour les exilés. La santé des exilés. Rapport d'observation et d'activité 2012. Le Kremlin Bicêtre: Comede; 2013.
<http://www.comede.org/IMG/pdf/RapportComede2012.pdf>
31. Institut de veille sanitaire, Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Piroth L, *et*

- al. Prévalence des co-infections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004. BEH 2005(23):109-12.
32. Morlat P, Conseil national du sida, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. Prise en charge médicale des patients vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. Paris: La Documentation française; 2013.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf
33. Institut de veille sanitaire, Bruandet B, Lucidarme D, Decoster A, Illeff D, Harbonnier J, *et al.* Incidence et facteurs de risque de la séroconversion au virus de l'hépatite C dans une cohorte d'usagers de drogues intraveineuses du Nord-Est de la France. BEH 2005(2):7-8.
34. Van den Berg CH, Smit C, Bakker M, Geskus RB, Berkhout B, Jurriaans S, *et al.* Major decline of hepatitis C virus incidence rate over two decades in a cohort of drug users. Eur J Epidemiol 2007;22(3):183-93.
35. Brant LJ, Ramsay ME, Balogun MA, Boxall E, Hale A, Hurrelle M, *et al.* Diagnosis of acute hepatitis C virus infection and estimated incidence in low- and high-risk English populations. J Viral Hepat 2008;15(12):871-7.
36. Kim C, Kerr T, Li K, Zhang R, Tyndall MW, Montaner JS, *et al.* Unstable housing and hepatitis C incidence among injection drug users in a Canadian setting. BMC Public Health 2009;9:270.
37. Craine N, Hickman M, Parry JV, Smith J, Walker AM, Russell D, *et al.* Incidence of hepatitis C in drug injectors: the role of homelessness, opiate substitution treatment, equipment sharing, and community size. Epidemiol Infect 2009;137(9):1255-65.
38. Wandeler G, Gsponer T, Bregenzler A, Gunthard HF, Clerc O, Calmy A, *et al.* Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. Clin Infect Dis 2012;55(10):1408-16.
39. Marco A, Gallego C, Cayla JA. Incidence of hepatitis C infection among prisoners by routine laboratory values during a 20-year period. PloS one 2014;9(2):e90560.
40. McDonald SA, Hutchinson SJ, Cameron SO, Innes HA, McLeod A, Goldberg DJ. Examination of the risk of reinfection with hepatitis C among injecting drug users who have been tested in Glasgow. Int J Drug Policy 2012;23(5):353-7.
41. Micallef JM, MacDonald V, Jauncey M, Amin J, Rawlinson W, van Beek I, *et al.* High incidence of hepatitis C virus reinfection within a cohort of injecting drug users. J Viral Hepat 2007;14(6):413-8.
42. Aitken CK, Lewis J, Tracy SL, Spelman T, Bowden DS, Bharadwaj M, *et al.* High incidence of hepatitis C virus reinfection in a cohort of injecting drug users. Hepatology 2008;48(6):1746-52.
43. Martin TC, Martin NK, Hickman M, Vickerman P, Page EE, Everett R, *et al.* Hepatitis C virus reinfection incidence and treatment outcome among HIV-positive MSM. AIDS 2013;27(16):2551-7.
44. Marco A, Esteban JI, Sole C, da Silva A, Ortiz J, Roget M, *et al.* Hepatitis C virus reinfection among prisoners with sustained virological response after treatment for chronic hepatitis C. J Hepatol 2013;59(1):45-51.
45. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, *et al.* Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. J Hepatol 2008;48(2):200-7.
46. 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. BEH 2008(27):237-40.
47. Septfonds A. Prévalence hospitalière des hépatites B et C chroniques et mortalité associée en France entre 2004-2011 : données du PMSI. Rapport de stage. Master

2^e année. Santé publique université Paris XI et Sciences et santé université Paris XII, spécialité surveillance épidémiologique des maladies humaines et animales. Créteil: Université Paris-Est; 2013.

48. 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. BEH 2014;(12):202-9.

49. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, *et al.* Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. J Hepatol 2008;49(2):175-83.

50. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, *et al.* Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. Gastroenterology 2012;143(4):974-85.

51. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal Officiel 2004;11 août.

52. Conférence nationale de santé. Avis du 28 juin 2007 relatif au « projet de plan national de lutte contre les hépatites 2007-2011 » [En ligne] 2007. http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/avis_28juin.pdf

53. Arrêté du 3 octobre 2000 relatif aux consultations de dépistage anonyme et gratuit. Journal Officiel 2000;20 octobre:16771-6.

54. Décret n° 2007-877 du 14 mai 2007 relatif aux missions des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie. Journal Officiel 2007;15 mai.

55. Directive européenne 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Journal Officiel des Communautés Européennes 1998;7 décembre:L 331/1-L 331/37.

56. Décision de la Commission du 3 février 2009 modifiant la décision 2002/364/CE

portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Journal Officiel de l'Union Européenne 2009;10 février:L 39/4-L 39/49.

57. Arrêté du 11 juin 2013 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques. Journal Officiel 2013;10 décembre.

58. 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;10 juin.

59. Arrêté du 9 novembre 2010 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2). Journal Officiel 2010;17 novembre.

60. Association française pour l'étude du foie, Société nationale française de gastroentérologie, Association française de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation, Groupe français d'étude moléculaire des hépatites, Club d'histopathologie digestive et hépatique, Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale, *et al.* Hépatite C : dépistage et traitement. Texte court. Conférence de consensus, 16-17 janvier 1997. Cité des sciences et de l'industrie - La Villette, Paris. Paris: ANDEM; 1997.

61. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dépistage de l'hépatite C. Populations à dépister et modalités du dépistage. Recommandations du comité d'experts réuni par l'Anaes. Paris: ANAES; 2001. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite.pdf>

62. 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_biolgique_des_hepatites_virales_b_et_c_-_argumentaire.pdf

63. Haut conseil de la santé publique. Evaluation du Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2013. Paris: HCSP; 2013.

http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130416_evaluationplanhepBC0912.pdf

64. Centers for Disease Control and Prevention, Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, *et al.* Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep* 2012;61(RR-4):1-32.

65. Institut de veille sanitaire. Hépatite C [Dossier] [En ligne] 2013.

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-C>

66. Institut de veille sanitaire, Brouard C, Delarocque-Astagneau E, Meffre C, Pioche C, Silvain C, *et al.* Évolution du dépistage de l'hépatite C en France à partir des systèmes de surveillance Rena-VHC et des pôles de référence, 2000-2007. *BEH* 2009(20-21):199-204.

67. Institut de veille sanitaire, Brouard C, Léon L, Pioche C, Bousquet V, Semaille C, *et al.* Dépistage des hépatites B et C en France en 2010, enquête LaboHep 2010. *BEH* 2013(19):205-9.

68. Institut de veille sanitaire, Gautier A, Jestin C. Pratiques de dépistage des hépatites virales par les médecins généralistes, France, 2009. *BEH Web* [revue en ligne] 2011(1).

69. Institut de veille sanitaire, Jauffret-Roustide M, Oudaya L, Rondy M, le Strat Y, Couturier E, *et al.* Représentations du traitement de l'hépatite C chez les usagers de drogues. Enquête InVS-ANRS Coquelicot, France, 2004-2007. *BEH* 2009(20-21):213-7.

70. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Cadet-Taïrou A, Coquelin A, Toufik A. Première enquête nationale sur les usagers des CAARUD. *Tendances* 2008(61).

71. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Cadet-Taïrou A, Coquelin A, Toufik A. CAARUD : profils et pratiques des usagers en 2008. *Tendances* 2010(74).

72. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Cadet-Taïrou A. Résultats ENa-CAARUD 2010. Profils et pratiques des usagers. Saint-Denis: OFDT; 2012.

<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxacs9.pdf>

73. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Rapport national 2013 (données 2012) à l'OEEDT par le point focal français du réseau Reitox. Saint-Denis La Plaine: OFDT; 2013.

<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efnxoftb.pdf>

74. Institut de veille sanitaire, Chemlal K, Bouscaillou J, Jauffret-Roustide M, Semaille C, Barbier C, *et al.* Offre de soins en milieu carcéral en France : infection par le VIH et les hépatites. *Enquête Prévacar*, 2010. *BEH* 2012(10-11):131-4.

75. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998;47(RR-19).

76. Centers for Disease Control and Prevention. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1999;48(RR-10).

77. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2009;58(RR-4).

78. Centers for Disease Control and Prevention, Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR* 2003;52(RR-3):1-16.
79. Centers for Disease Control and Prevention. Summaries for patients. Hepatitis C Virus testing of persons born during 1945-1965: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2012;157(11):138.
80. Centers for Disease Control and Prevention. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(18):362-5.
81. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Alexandria;Arlington: AASLD;IDSA; 2014. <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>
82. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection. NICE public health guidance 43. London: NICE; 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14003/61863/61863.pdf>
83. Lee SR, Yearwood GD, Guillon GB, Kurtz LA, Fischl M, Friel T, *et al.* Evaluation of a rapid, point-of-care test device for the diagnosis of hepatitis C infection. *J Clin Virol* 2010;48(1):15-7.
84. Lee SR, Kardos KW, Schiff E, Berne CA, Mounzer K, Banks AT, *et al.* Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *J Virol Methods* 2011;172(1-2):27-31.
85. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Contrôles du marché des tests rapides unitaires de dépistage des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (VHC). Saint-Denis: ANSM; 2012.
86. Chevaliez S, Poiteau L, Rosa I, Soulier A, Roudot-Thoraval F, Hezode C, *et al.* Dépistage de l'infection virale C à partir de sang capillaire ou de liquide cravculaire : performances des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) [abstract]. 18^e journée annuelle GEMHEP. Hépatite C et B, Paris, INTS, jeudi 21 novembre 2013 [En ligne] 2013. <http://www.gemhep.fr/files/modules/freezones/LIVRE%20RESUME%2018-11-2013.pdf>
87. Smith BD, Drobeniuc J, Jewett A, Branson BM, Garfein RS, Teshale E, *et al.* Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2011;204(6):825-31.
88. Maity S, Nandi S, Biswas S, Sadhukhan SK, Saha MK. Performance and diagnostic usefulness of commercially available enzyme linked immunosorbent assay and rapid kits for detection of HIV, HBV and HCV in India. *Virol J* 2012;9:290.
89. Smith BD, Teshale E, Jewett A, Weinbaum CM, Neaigus A, Hagan H, *et al.* Performance of premarket rapid hepatitis C virus antibody assays in 4 national human immunodeficiency virus behavioral surveillance system sites. *Clin Infect Dis* 2011;53(8):780-6.
90. Drobnik A, Judd C, Banach D, Egger J, Konty K, Rude E. Public health implications of rapid hepatitis C screening with an oral swab for community-based organizations serving high-risk populations. *Am J Public Health* 2011;101(11):2151-5.
91. Larrat S, Bourdon C, Baccard M, Garnaud C, Mathieu S, Quesada JL, *et al.* Performance of an antigen-antibody combined assay for hepatitis C virus testing without venipuncture. *J Clin Virol* 2012;55(3):220-5.
92. Kant J, Möller B, Heyne R, Herber A, Böhm S, Maier M, *et al.* Evaluation of a rapid on-site anti-HCV test as a screening tool for hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(4):416-20.
93. Cha YJ, Park Q, Kang ES, Yoo BC, Park KU, Kim JW, *et al.* Performance evaluation of the OraQuick hepatitis C virus rapid antibody test. *Ann Lab Med* 2013;33(3):184-9.

94. O'Connell RJ, Gates RG, Bautista CT, Imbach M, Eggleston JC, Beardsley SG, *et al.* Laboratory evaluation of rapid test kits to detect hepatitis C antibody for use in predonation screening in emergency settings. *Transfusion* 2013;53(3):505-17.
95. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pant PN. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157(8):558-66.
96. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
97. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, *et al.* The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003;138(1):W1-12.
98. Lucidarme D, Decoster A, Fremaux D, Harbonnier J, Jacob C, Vosgien V, *et al.* Routine practice HCV infection screening with saliva samples: multicentric study in an intravenous drug user population. *Gastroentérol Clin Biol* 2007;31(5):480-4.
99. Haute Autorité de Santé. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Modalités de réalisation des tests de dépistage. Argumentaire. Recommandations en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08-argUMENTAIRE_depistage_de_linfection_par_le_vih_en_france_-_modalites_de_realisation_des_tests_de_depistage_2009-08-10_16-06-17_175.pdf
100. Institut de veille sanitaire, Mortier E, Ichou H, Nikpay F, Simonpoli AM. Acceptabilité du dépistage rapide du VIH dans un service d'urgence hospitalier d'Île-de-France, janvier-avril 2008. *BEH* 2008(45-46):457-60.
101. Casalino E, Bernot B, Bouchaud O, Alloui C, Choquet C, Bouvet E, *et al.* Twelve months of routine HIV screening in 6 emergency departments in the Paris area: results from the ANRS URDEP study. *PLoS one* 2012;7(10):e46437.
102. D'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, le Vu S, Pateron D, Renaud B, *et al.* Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 emergency departments. *Arch Intern Med* 2012;172(1):12-20.
103. Institut de veille sanitaire, Picard O, Valin N, Fonquernie L, Ouazene Z, Guyon H, *et al.* Tests rapides d'orientation et de diagnostic du VIH en CDAG : impact sur le rendu des autres sérologies et intérêt de la mise en place de mesures de rappel des consultants perdus de vue. *BEH* 2011(42):438-41.
104. Gauthier R, Livrozet JM, PrevotEAU du Clary F, Taulera O, Bouee S, Aubert JP, *et al.* Feasibility and acceptability of rapid HIV test screening (DEPIVIH) by French family physicians. *Med Mal Infect* 2012;42(11):553-60.
105. Jolivet A, Sangaré I, Dimanche S, Levy-Loeb M, Adriouch L, Gaubert-Maréchal E, *et al.* Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) du VIH par les médecins libéraux : bilan d'un an d'expérimentation en Guyane. *BVS Antilles-Guyane* 2012(12):18-20.
106. Champenois K, le Gall JM, Jacquemin C, Jean S, Martin C, Rios L, *et al.* ANRS-COMTEST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open* 2012;2(2):e000693.
107. Lorente N, Preau M, Vernay-Vaisse C, Mora M, Blanche J, Otis J, *et al.* Expanding access to non-medicalized community-based rapid testing to men who have sex with men: an urgent HIV prevention intervention (the ANRS-DRAG study). *PLoS one* 2013;8(4):e61225.
108. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Soutien aux activités de dépistage communautaire de l'infection à VIH par Tests Rapides d'Orientation Diagnostique. Bilan

d'activité 2012. Paris: Ministère des Affaires sociales et de la Santé; 2013.

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Bilan_d_activite_2012_VIH_TROD.pdf

109. Institut de veille sanitaire, Cazein F, le Strat Y, Dutil J, Couturier E, Ramus C, *et al.* Dépistage de l'infection par le VIH en France, 2003-2012. BEH 2013(33-34):410-6.

110. Health Protection Agency. Hepatitis C in the UK 2011. London: HPA; 2011.

http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1309969906418

111. Health Protection Agency. Hepatitis C in the UK 2012. London: HPA; 2012.

http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317135237219

112. Vignier N. L'hépatite B chez les migrants originaires d'Afrique subsaharienne vivant en France. Etat des lieux et étude de leur perception de la maladie [thèse]. Paris: Faculté de médecine Pierre et Marie Curie; 2009.

113. Hickman M, McDonald T, Judd A, Nichols T, Hope V, Skidmore S, *et al.* Increasing the uptake of hepatitis C virus testing among injecting drug users in specialist drug treatment and prison settings by using dried blood spots for diagnostic testing: a cluster randomized controlled trial. J Viral Hepat 2008;15(4):250-4.

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

115. Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Pawlotsky JM. Dried blood spots (DBS), a promising tool for large-scale hepatitis C screening, diagnosis and treatment monitoring [abstract]. J Hepatol 2014;60(1):S325-6.

116. Dhumeaux D, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Association française pour l'étude du foie. 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.

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf

117. Brouard C, le Strat Y, Pilonel J, Larsen C, Semaille C. Characteristics of undiagnosed HBV or HCV chronically infected population in France: a need for reconsidering testing strategies [abstract]. J Hepatol 2014;60(1):S36.

Annexe 2. Participants

L'équipe

- Ce travail a été coordonné dans le service d'Évaluation économique et de santé publique par M^{me} Laura ZANETTI et M. Pierre MUTUON, sous la direction du D^r Olivier SCEMAMA et de M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON;
- La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par M^{me} Mireille CECCHIN, documentaliste, et M^{me} Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste.
- Le secrétariat a été réalisé par M^{me} Samantha FERNANDES.

Les sociétés savantes et organisations :

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

- Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) ;
- Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) ;
- Association française pour l'étude du foie (AFEF) ;
- Association francophone de psychologie de la santé ;
- Association nationale des généralistes pour la réflexion et l'étude sur l'hépatite C (ANGREHC) ;
- Centre national de référence des hépatites B, C et delta (CNR) ;
- Collège d'évaluation des pratiques professionnelles en hépato-gastro-entérologie ;
- Comité médical pour les exilés (COMEDE) ;
- Coordination régionale de lutte contre l'infection par le VIH (COREVIH) ;
- Fédération française de psychologie et des psychologues ;
- Fédération nationale des pôles de référence et réseaux hépatites (FNPRRH) ;
- Institut de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) ;
- Institut national de veille sanitaire (InVS) ;
- Le Kiosque Info Sida et Toxicomanies ;
- Médecins du Monde ;
- Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) ;
- Société française de biologie clinique ;
- Société française de psychologie ;
- Société française de santé publique ;
- SOS hépatites.

Groupe de travail

Dr Elisabeth AVRIL, CSAPA / CAARUD, Gaia, Paris ;
Dr Laurence BENTZ, médecin de Santé Publique, Nice, Membre du COREVIH PACA Est ;
Dr Béatrice BIRMELE, néphrologue - philosophie, Tours ;
Dr Julie BOTTERO, maladie infectieuse et santé publique, Paris ;
Dr Anne-Claire BRISACIER, Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Saint-Denis ;
Mme Cécile BROUARD, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice ;
Dr Philippe CART-LAMY, biologiste, Meylan ;
Dr Philippe CHOSSEGROS, médecine polyvalente, Lyon ;

Mme Marianne DESCHENES, Agence nationale de sécurité du médicament, Saint-Denis ;
Dr Michel DOFFOEL, hépatologue, Strasbourg ;
Dr Hélène DONNADIEU-RIGOLE, addictologue, Montpellier ;
Dr Jacques DUCOS, virologue – biologiste, Montpellier ;
M. Pascal FRAICHARD, CSAPA / CAARUD, Marseille ;
Dr Christine JESTIN, Institut de prévention et d'éducation pour la santé, Saint-Denis ;
Dr Georges KREPLAK, biologiste, Paris ;
Mme Gaëlle LE BRUN, Agence nationale de sécurité du médicament, Saint-Denis ;
M. Jean-Marie LE GALL, AIDES, Pantin ;

Dr Isabelle LE HEN, CDAG, Bordeaux ;
Dr Cédric MOREAU, médecine générale,
Paris ;
Dr Marie-Dominique PAUTI, Médecins du
Monde, Paris ;
Dr Catherine PEQUART, CSAPA / CAARUD,
Paris ;

Dr Brigitte REILLER, CSAPA / CAARUD /
CEID, Bordeaux ;
Dr Isabelle SANCERNI, addictologie –
médecine générale, La Salvetat Saint-Gilles ;
Dr Catherine TOURETTE-TURGIS,
psychologue, Paris.

Annexe 3. Recherche documentaire

► Stratégie de recherche dans Medline et Pascal

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations		Janv. 2005 – Déc. 2013	127
Etape 1	(hepatit* C OR HCV OR HVC)/ti,ab OR (hepatitis C OR hepatitis C antigens OR hepatitis C antibodies OR Hepacivirus)/de		
AND			
Etape 2	(consensus OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR recommandation* OR statement*)/ti OR health planning guidelines/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline)/type_doc		
Metaanalyses – Revues systématiques		Janv. 2005 – Déc. 2013	1
Etape 3	((Hepacivirus/immunology OR Hepatitis C Antibodies/analysis OR Hepatitis C Antibodies/blood OR Hepatitis C Antigens/immunology OR Hepatitis C Antigens/diagnostic use OR Hepatitis C/diagnosis OR Hepatitis C/immunology OR Hepatitis C/blood)/de OR ((hepatit* C OR HCV OR HVC)/ti,ab OR (hepatitis C OR hepatitis C antigens OR hepatitis C antibodies OR Hepacivirus)/de) AND ((screen* OR depist* OR diagnos* OR detect*)/ti OR mass screening/de)) AND (rapid* OR quick*)/ti		
OR			
Etape 4	((((hepatit* C OR HCV OR HVC)/ti,ab OR (hepatitis C OR hepatitis C antigens OR hepatitis C antibodies OR Hepacivirus)/de)) AND ((immuno chromatograph* OR immuno-chromatograph* OR immunochromatograph* OR flow through OR flow-through OR flowthrough)/ti,ab OR (immunoassay AND chromatography)/de OR immunochromatography/de OR (rapid test* OR rapid assay* OR rapid immunoassay* OR rapid method* OR rapid detect* OR rapid kit* OR rapid immuno assay* OR quick test* OR quick assay* OR quick immunoassay* OR quick method* OR quick detect* OR quick kit* OR quick immuno assay* OR test* rapide* OR methode* rapide* OR detect* rapide*)/ti,ab)		
NOT			
Etape 5	(virological response* OR virologic response* OR viral response* OR replicat* OR clearance OR genotyp* OR fibrosis OR cirrhosis OR hepatocellular carcinoma OR hepatocarcinoma OR hepatocarcinogenesis OR therapy OR treatment)/ti		
AND			
Etape 6	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-		

	analysis/type OR cochrane database syst rev/journal		
Essais cliniques		Janv. 2005 – Déc. 2013	17
(Etape 3 OR Etape 4) NOT Etape 5			
AND			
Etape 7	random*/ti,ab OR (cross-over studies OR double-blind method OR random allocation OR single-blind method)/de OR (Controlled Clinical Trial OR multicenter study OR randomized controlled trial)/type_doc OR (clinical trial* OR comparative stud* OR versus)type_doc OR Clinical Trial/de OR comparative study type_doc		
Etudes de cohortes		Janv. 2005 – Déc. 2013	29
(Etape 3 OR Etape 4) NOT Etape 5			
AND			
Etape 8	(case control stud* OR cohort* OR follow up stud* OR longitudinal stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (case-control studies OR cohort studies OR Cross-Sectional Studies OR Epidemiologic Studies OR Follow-Up Studies OR longitudinal studies OR prospective studies OR retrospective studies)/de		
Performances des tests		Janv. 2005 – Déc. 2013	38
(Etape 3 OR Etape 4) NOT Etape 5			
AND			
Etape 9	(specific OR specificity OR sensitive OR sensitivity OR sensibility)/ti OR (diagnosis performance OR predictive value OR false positive OR false negative OR reproducibility OR reliability OR reliable OR prognosis OR prognostic value OR DTYPE(Evaluation Studies)/ti,ab OR (Sensitivity and Specificity OR False Positive Reactions OR False Negative Reactions OR Reproducibility of Results OR Predictive Value of Tests OR Reference Standards OR Observer Variation)/de		
Recherche sur les noms commerciaux des tests		Janv. 2005 – Déc. 2013	41
Etape 10	(Toyo HCV OR Signal HCV OR Oraquick HCV OR Immunoflow HCV OR ImmunoComb HCV OR MedMira Rapid Test OR SM HCV Rapid Test OR Monolisa HCV OR Epitope Orasure OR Sarstedt Salivette)/ti,ab OR (((hepatit* C OR HCV OR HVC)/ti,ab OR (hepatitis C OR hepatitis C antigens OR hepatitis C antibodies OR Hepacivirus)/de) AND (Turklab OR Span diagnostics OR Orasure OR Core Diagnostics OR Alere OR MedMira OR SERO Med OR Chembio)/ti,ab))		
Etudes de pratiques françaises – Tests rapides		Janv. 2005 – Déc. 2013	10
Etape 11	(Toyo HCV OR Signal HCV OR Oraquick HCV OR Immunoflow HCV OR ImmunoComb HCV OR MedMira Rapid Test OR SM HCV Rapid Test OR Monolisa HCV OR Epitope OraSure OR Sarstedt Salivette OR Labmen HCV OR MULTISURE HCV)/ti,ab OR (((Hepacivirus/immunology OR Hepatitis C Antibodies/analysis OR Hepatitis C Antibodies/blood OR Hepatitis C Antigens/immunology OR		

	Hepatitis C Antigens/diagnostic use OR Hepatitis C/diagnosis OR Hepatitis C/immunology OR Hepatitis C/blood)/de OR ((hepatitis C/ti,ab OR HCV/ti,ab OR Hepatitis C Antibodies/de OR Hepatitis C Antigens/de OR Hepatitis C/de OR Hepacivirus/de) AND (screen*/ti OR diagnos*/ti OR detect*/ti OR mass screening/de))) AND (quick* OR rapid*/ti,ab) OR ((hepatitis C/ti,ab OR HCV/ti,ab OR Hepatitis C Antibodies/de OR Hepatitis C Antigens/de OR Hepatitis C/de OR Hepacivirus/de) AND ((Nephrotek OR MP Diagnostics OR MP Biomedical OR MPBIO OR Chembio OR Turklab OR Span diagnostics OR Orasure OR Core Diagnostics OR Alere OR MedMira OR SERO Med OR immuno chromatograph OR immuno chromatography OR immuno chromatographic OR immuno-chromatograph OR immuno-chromatography OR immuno-chromatographic OR immuno-chromatography OR immuno-chromatographic OR flow through OR flow-through OR flowthrough)/ti,ab OR (Immunoassay AND Chromatography)/de OR Immunochromatography/de OR (rapid* test* OR rapid assay* OR rapid immunoassay* OR rapid method* OR rapid* detect* OR rapid kit* OR rapid immuno assay* OR rapid immunoassay* OR rapid immuno-assay* OR quick* test* OR quick assay* OR quick immunoassay* OR quick method* OR quick* detect* OR quick kit* OR quick immuno assay* OR quick immunoassay* OR quick immuno-assay*/ti,ab)		
AND			
Etape 12	practice*/ti,ab OR (pattern* of care/ti,ab OR (Physician's Practice Patterns OR Nurse's Practice Patterns OR Health Knowledge, Attitudes, Practice)/de) OR (survey*/ti,ab OR (Health Care Surveys OR Interviews as Topic OR Questionnaires OR Empirical Research OR Narration)/de OR observator*/ti) OR (regist*/ti OR Registries/de OR statistics and numerical data/sub OR Data Collection/sub) OR (Health Personnel OR Attitude of Health Personnel OR Referral and Consultation OR Delivery of Health Care)/de OR (Health Facilities OR Health Services OR Healthcare Disparities OR Health Services Accessibility OR Health Services Research OR Health Services Administration)/de OR (trend* of care/ti,ab OR project*/ti OR pilot*/ti OR experience*/ti OR experiment*/ti OR trend*/ti,ab OR trends/sub) OR (Patient Care Management/instrumentation, manpower, methods, organization and administration, standards, statistics and numerical data, supply and distribution, trends, utilization/de) OR (Professional Practice/instrumentation, manpower, methods, organization and administration, standards, statistics and numerical data, supply and distribution, trends, utilization/de) OR (Clinical Laboratory Techniques/instrumentation, manpower, methods, organization and administration, standards, statistics and numerical data, supply and distribution, trends, utilization/de)		
OR			
Etape 13	(hepatologists OR specialists OR general practitioners OR GPs OR doctors OR physicians OR nurses OR professionals OR services)/ti,ab NEAR (adhesion, attitude*, behaviour*, behavior*, choice*, cooperation*, discourse*, experience*, interview*, narrative*, opinion*, participation*, perception*, practice*, preference*, stories, story, view, views, motivation*, knowledge, role) /ti,ab		
AND			
Etape 14	(France OR francais* OR French)/ti,ab OR France/de OR		

	France/pays_public OR (.fr OR France OR francais* OR French)/affiliation OR (France OR francais* OR French)/journal		
OR			
Etape 15	((hepatit* C OR HCV OR HVC)/ti,ab OR (Virus hépatite C OR Hépatite virale C)/de) AND ((screen* OR depist* OR diagnos* OR detect*)/ti,ab OR (Dépistage/de)) AND (rapid* OR quick*)/ti) OR (((hepatit* C OR HCV OR HVC)/ti,ab OR (Virus hépatite C OR Hépatite virale C)/de) AND ((immuno chromatograph* OR immuno-chromatograph* OR immunochromatograph* OR flow through OR flow-through OR flowthrough OR (rapid test* OR rapid assay* OR rapid immunoassay* OR rapid method* OR rapid detect* OR rapid kit* OR rapid immuno assay* OR quick test* OR quick assay* OR quick immunoassay* OR quick method* OR quick detect* OR quick kit* OR quick immuno assay* OR test* rapide* OR methode* rapide* OR detect* rapide*)/ti,ab)) OR ((Toyo HCV OR Signal HCV OR Oraquick HCV OR Immunoflow HCV OR ImmunoComb HCV OR MedMira Rapid Test OR SM HCV Rapid Test OR Monolisa HCV OR Epitope Orasure OR Sarstedt Salivette OR Labmen HCV OR MULTISURE HCV)/ti,ab OR ((Turklab OR Span diagnostics OR Orasure OR Core Diagnostics OR Alere OR SERO Med OR Chembio OR MedMira OR Nephrotek OR MP Diagnostics OR MP Biomedical OR MPBIO)/ti,ab AND ((hepatit* C OR HCV OR HVC)/ti,ab OR (Virus hépatite C OR Hépatite virale C)/de))		
AND			
Etape 16	(pratique* OR pilote* OR projet* OR expérimentation* OR experience* OR observatoire* OR registre* OR tendance* OR attitude* OR enquête* OR questionnaire* OR interview*)/ti,ab OR (Enquête OR Banc essai OR Expérience OR Expérimentation OR Participation OR Observation OR Sondage OR Statistique OR Questionnaire)/de OR (gastroenterologue* OR gastro enterologue* OR hepatologue* OR spécialiste* OR generaliste* OR docteur* OR medecin* OR infirmiere* OR professionnel* OR services OR praticien*)/ti OR (France OR francais*)/ti OR (ambulatoire* OR medecine generale)/ti,ab) OR Médecin généraliste/de OR patient*/ti OR patient/de		
Etudes de pratiques françaises – Autres tests de dépistage		Janv. 2005 – Déc. 2013	148
Etape 17	((hepatitis C OR HCV)/ti,ab OR (Hepatitis C Antibodies OR Hepatitis C Antigens OR Hepatitis C OR Hepacivirus)/de) AND Mass Screening/methods, organization and administration, psychology, standards, statistics and numerical data, supply and distribution, trends/de		
OR			
Etape 18	(Hepacivirus/immunology OR Hepatitis C Antibodies/analysis, blood, OR Hepatitis C Antigens/immunology, diagnostic use OR Hepatitis C/diagnosis, immunology, blood)/de OR ((hepatitis C OR HCV)/ti,ab OR (Hepatitis C Antibodies OR Hepatitis C Antigens OR Hepatitis C OR Hepacivirus)/de) AND ((screen* OR diagnos* OR detect*)/ti OR mass screening/de)		
AND			
Etape 19	practice*/ti,ab OR (pattern* of care)/ti,ab OR (Physician's Practice Patterns OR Nurse's Practice Patterns OR Health Knowledge, Attitudes, Practice)/de) OR (survey*/ti,ab OR (Health Care Surveys OR		

	Interviews as Topic OR Questionnaires OR observator*/ti OR Empirical Research OR Narration)/de) OR (regist*/ti OR Registries/de OR statistics and numerical data/sub OR Data Collection/de) OR (Health Personnel OR Attitude of Health Personnel OR Referral and Consultation OR Delivery of Health Care)/de OR (Health Facilities OR Health Services OR Healthcare Disparities OR Health Services Accessibility OR Health Services Research OR Health Services Administration)/de OR (trend* of care/ti,ab OR project*/ti OR pilot*/ti OR experience*/ti OR experiment*/ti OR trend*/ti,ab OR trends/sub) OR (Patient Care Management/instrumentation, manpower, methods, organization and administration, standards, statistics and numerical data, supply and distribution, trends, utilization/de) OR (Professional Practice/instrumentation, manpower, methods, organization and administration, standards, statistics and numerical data, supply and distribution, trends, utilization/de) OR (Clinical Laboratory Techniques/instrumentation, manpower, methods, organization and administration, standards, statistics and numerical data, supply and distribution, trends, utilization/de)		
OR			
Etape 20	(hepatologists OR specialists OR General practitioners OR GPs OR doctors OR physicians OR nurses OR professionals OR services)/ti,ab NEAR (adhesion, attitude*, behaviour*, behavior*, choice*, cooperation*, discourse*, experience*, interview*, narrative*, opinion*, participation*, perception*, practice*, preference*, stories, story, view, views, motivation*, knowledge, role) /ti,ab		
AND			
Etape 21	(France OR francais* OR French)/ti,ab OR France/de OR France/pays_public OR (".fr" OR France OR francais OR français OR française OR française OR French)/affiliation OR (France OR francais OR français OR française OR française OR French)/journal		
OR			
Etape 22	((hepatit* C OR HCV OR HVC)/ti,ab OR (Virus hépatite C OR Hépatite virale C)/de) AND ((screen* OR depist* OR diagnos* OR detect*)/ti,ab OR Dépistage/de) AND ((pratique* OR pilote* OR projet* OR expérimentation* OR experience* OR observatoire* OR registre* OR tendance* OR attitude* OR enquête* OR questionnaire* OR interview*)/ti,ab OR (Enquête OR Banc essai OR Expérience OR Expérimentation OR Participation OR Observation OR Sondage OR Statistique OR Questionnaire)/de OR (gastroenterologue* OR gastro enterologue* OR hepatologue* OR spécialiste* OR generaliste* OR docteur* OR medecin* OR infirmiere* OR professionnel* OR services OR praticien*)/ti OR (France OR francais*)/ti OR (ambulatoire* OR medecine generale)/ti,ab) OR Médecin généraliste/de OR patient*/ti OR patient/de)		
Dépistage « en ambulatoire » - Etudes françaises		Janv. 2005 – Déc. 2013	11
Etape 23	(Hepacivirus/immunology OR Hepatitis C Antibodies/analysis, blood, OR Hepatitis C Antigens/immunology, diagnostic use OR Hepatitis C/diagnosis, immunology, blood)/de OR (((hepatitis C OR HCV)/ti,ab OR (Hepatitis C Antibodies OR Hepatitis C Antigens OR Hepatitis C OR Hepacivirus)/de)) AND (screen*/ti OR screening/ti,ab OR diagnos*/ti OR diagnosing/ti,ab OR diagnosis/ti,ab OR diagnostic/ti,ab		

	OR detect*/ti OR detecting/ti,ab OR mass screening/de))		
AND			
Etape 24	(ambulatory OR primary care OR primary health care OR primary healthcare OR primary practice OR office* OR general medicine OR outpatient* OR out patient OR out patients OR general practice OR general practitioner OR general practitioners OR GP OR GPs OR GP's)/ti,ab OR (ambulatory care OR ambulatory care facilities OR ambulatory surgical procedures OR primary health care OR physicians, family OR physicians' offices OR office visits OR private practice OR family practice OR outpatients)/de		
AND			
Etape 25	(France OR francais* OR French)/ti,ab OR France/de OR France/pays_public OR (".fr" OR France OR francais OR français OR française OR française OR French)/affiliation OR (France OR francais OR français OR française OR française OR French)/journal		
Expériences des patients - Etudes françaises		Janv. 2005 – Déc. 2013	11
Etape 26	(Hepacivirus/immunology OR Hepatitis C Antibodies/analysis, blood, OR Hepatitis C Antigens/immunology, diagnostic use OR Hepatitis C/diagnosis, immunology, blood)/de OR (((hepatitis C OR HCV)/ti,ab OR (Hepatitis C Antibodies OR Hepatitis C Antigens OR Hepatitis C OR Hepacivirus)/de)) AND (screen*/ti OR screening/ti,ab OR diagnos*/ti OR diagnosing/ti,ab OR diagnosis/ti,ab OR diagnostic/ti,ab OR detect*/ti OR detecting/ti,ab OR mass screening/de))		
AND			
Etape 27	(patient* satisfaction OR patient* adhesion OR patient* discourse* OR patient* experience* OR patient* interview OR patient* interviews OR patient* narrative* OR patient* opinion* OR patient* perception* OR patient* stories OR patient* story OR patient* view OR patient* views OR patient* feeling* OR patient* complaint*)/ti,ab OR (Attitude to Health OR Choice Behavior OR Consumer Satisfaction OR Motivation OR Patient Acceptance of Health Care OR Patient Participation OR Patient Satisfaction OR Refusal to Participate OR Voluntary Programs)/de		
AND			
Etape 28	(France OR francais* OR French)/ti,ab OR France/de OR France/pays_public OR (".fr" OR France OR francais OR français OR française OR française OR French)/affiliation OR (France OR francais OR français OR française OR française OR French)/journal		

► Liste des sites internet consultés

Agence de la biomédecine
 Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites (ANRS)
 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
 AIDES
 Annuaire Sécu
 Association française pour l'étude du foie (AFEF)
 Assurance maladie

Banque de données en santé publique (BDSP)
Catalogue et Index des sites médicaux de langue française (Cismef)
Centre régional d'information et de prévention du sida (CRIPS)
Chronisanté
Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT)
Diffusion des recommandations francophones en consultation de médecine générale (DREFC)
Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)
Documentation française
Expertise collective de l'INSERM (INSERM)
Fédération nationale des observatoires régionaux de santé (FNORS)
Haute Autorité de Santé (HAS)
Hepatoweb
INIST - Base LARA
Inspection générale des affaires sociales (IGAS)
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES)
Institut national de veille sanitaire (INVS)
Ministère de la Santé
Portail des ARS
Portail Epidémiologie France
Recherchesanté
RefCISP
Réseau d'évaluation en économie de la santé (REES)
Seronet
Société française de biologie clinique
Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)
Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE)
Sos Hépatites Fédération nationale
Vidal recos

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)
Eucomed
Société Scientifique de Médecine Générale belge (SSMG)
Servizio Sanitario Nazionale
BMJ Clinical Evidence
British Association for Sexual Health and HIV (BASHH)
British Infection Association (BIA)
British Liver Trust (BLT)
British Society of Gastroenterology (BSG)
Centre for Effective Practice
Centre for Evidence-based Purchasing
Clinical Knowledge Summaries (CKS)
eGuidelines.co.uk
GAIN - Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN)
Health and Safety Executive Horizon Scanning
Health Protection Agency (HPA)
Hepatitis C Trust
National Audit Office
National Health Services Scotland (NHS Scotland)
National Health Services (NHS)
National Horizon Scanning Centre (NIHR)
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre (NIHR HSC)
NHS Evidence
NHS Health Technology Assessment Programme (NHS HTAP)
NHS Improvement
NHS Information Center
NHS institute for innovation and improvement
Office of Health Economics
Royal College of Physicians (RCP)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

UK Department of Health (DoH)
Centre des Liaisons Européennes et Internationales de Sécurité Sociale (CLEISS)
European Association for the study of the Liver (EASL)
European Center for Disease Control (ECDC)
Institute for Prospective Technological Studies (IPTS)
Alberta Heritage Foundation for Medical Research
British Columbia Ministry of Health (Alberta innovates health solutions)
Canada's source for HIV and hepatitis C information (CATIE)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
Canadian Association for the Study of Liver (CASL)
Canadian Association of Gastroenterology
Canadian General Practice Services Committee
Canadian Medical Association Infobase
Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)
College of Physicians and Surgeons of Alberta
Guidelines and Protocols Advisory Committee of British Columbia
Health Quality Ontario
Health-Evidence.ca
Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES)
Institute for Health Economics Alberta
North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
Portail Canadien des pratiques exemplaires
Santé et Services Sociaux Quebec
Toward Optimized Practice Alberta Doctors
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
American Association for Clinical Chemistry (AACC)
American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)
American College of Gastroenterology
American College of Radiology (ACR)
American Gastroenterological Association (AGA)
Blue Cross Blue Shield Association
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Health Services Technology Assessment Text (HSTAT)
Infectious Diseases Society of America (IDSA)
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
Kaiser Permanente
National Institutes of Health (NIH)
NCBI Bookshelf
University of Michigan Health System
US Department of Veterans Affairs Technology Assessment Program
US Preventive Services Task Force
Adelaide Health Technology Assessment
Australasian Hepatology Association
Australasian Society for HIV Medicine (ASHM)
Australian Centre for Clinical Effectiveness
Australian Medical Services Advisory Committee (MSAC)
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (ASERNIP)
Gastroenterological Society of Australia (GESA)
Hepatitis Foundation of New Zealand
Ministry of Health New Zealand
New South Wales Sexually Transmissible Infections Program Unit
New Zealand Guidelines group
New Zealand Health technology Assessment
New Zealand Society of Gastroenterology
Singapore Ministry of Health
Centre for Reviews and Dissemination
Cochrane HTA database
Guidelines International Network
International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI)

INTUTE Database
National Guideline Clearinghouse
TripDatabase
World Health Organization
World Hepatitis Alliance



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