



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**RAPPORT D'ORIENTATION**

# Dépistage prénatal de l'hépatite B

Pertinence des modalités actuelles de réalisation

**ARGUMENTAIRE**

**Octobre 2009**

Les recommandations et la synthèse de cette évaluation sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé  
Service communication  
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

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en juillet 2009.  
© Haute Autorité de Santé – 2009

# Sommaire

<b>Abréviations .....</b>	<b>5</b>
<b>Méthode de travail.....</b>	<b>6</b>
<b>1 Méthode <i>Rapport d'orientation</i> .....</b>	<b>6</b>
1.1 Choix du thème de travail	6
1.2 Cadrage du sujet et choix du format	6
1.3 Groupe de travail	7
1.4 Groupe de lecture	7
1.5 Version finale du <i>rapport d'orientation</i>	7
1.6 Validation par le Collège de la HAS	7
1.7 Diffusion	7
1.8 Travail interne à la HAS	7
<b>2 Gestion des conflits d'intérêts .....</b>	<b>8</b>
<b>3 Recherche documentaire.....</b>	<b>8</b>
3.1 Méthode	8
3.2 Résultats	9
<b>Introduction .....</b>	<b>10</b>
<b>Cadre général de l'évaluation.....</b>	<b>11</b>
<b>1 Origine de la saisine .....</b>	<b>11</b>
<b>2 Enjeux et questions .....</b>	<b>11</b>
2.1 Le dépistage prénatal de l'hépatite B en France : rappel de la réglementation actuelle	11
2.2 Le dépistage prénatal de l'hépatite B en France : enjeux	12
2.3 Questions d'évaluation	12
<b>Objectifs et portée du document.....</b>	<b>13</b>
<b>Méthodologie.....</b>	<b>14</b>
<b>1 Définition du champ de l'évaluation .....</b>	<b>14</b>
<b>2 Sélection des dimensions et des critères d'évaluation .....</b>	<b>14</b>
2.1 Spécificités du dépistage prénatal de l'hépatite B	14
2.2 Choix des dimensions d'évaluation	14
<b>3 Sélection des études.....</b>	<b>15</b>

<b>Modalités de réalisation du dépistage prénatal du portage de l'Ag HBs .....</b>	<b>16</b>
<b>1 Hépatite B au cours de la grossesse : nature et importance du problème .....</b>	<b>16</b>
1.1 L'hépatite B au cours de la grossesse : nature du problème	16
1.1.1 Histoire naturelle de la maladie	16
1.1.2 Modes de transmission	17
1.2 L'hépatite B au cours de la grossesse : importance du problème	18
1.2.1 Prévalence du portage de l'antigène HBs chez les femmes enceintes et en âge de procréer	18
1.2.2 Incidence des infections aiguës à VHB	18
<b>2 Dépistage prénatal de l'hépatite B : objectifs, principes et pratiques actuelles .....</b>	<b>19</b>
2.1 Objectifs	19
2.2 Principales modalités	19
2.2.1 Le dépistage maternel biologique	19
2.2.2 L'intervention	19
2.3 Pratiques de dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse en France	20
2.4 Les politiques et pratiques de dépistage de l'hépatite B dans les pays développés	20
<b>3 Choix du moment de réalisation du dépistage prénatal de l'hépatite B.....</b>	<b>23</b>
<b>Perspectives .....</b>	<b>25</b>
<b>Conclusions.....</b>	<b>26</b>
<b>Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire .....</b>	<b>28</b>
<b>Annexe 2. Éléments de réglementation .....</b>	<b>35</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>37</b>
<b>Participants.....</b>	<b>40</b>

## Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous (tableau 1).

<b>Abréviation</b>	<b>Libellé</b>
Ag	Antigène
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CSP	Code de la santé publique
DGS	Direction générale de la santé
Elisa	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
InVS	Institut de veille sanitaire
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
SA	Semaine d'aménorrhée
VHB	Virus de l'hépatite B

# Méthode de travail

## 1 Méthode Rapport d'orientation

Le rapport d'orientation est un format d'évaluation rapide et synthétique qui a pour objet de permettre de rendre un avis qui soit le plus objectif possible, indépendant des groupes de pression, mis en perspective avec les bénéfices attendus pour le patient et la société.

Il entre dans le cadre des évaluations rapides, permettant ainsi une meilleure réactivité tout en répondant à des critères d'élaboration et de format spécifiques.

La méthode de travail repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature scientifique disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe pluridisciplinaire de professionnels et de représentants d'usagers ou de patients concernés par le thème des recommandations. À la différence des recommandations en santé publique, la revue de la littérature peut ne pas être exhaustive. De même, l'interrogation des professionnels peut prendre des formes différentes.

### 1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes des recommandations en santé publique sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

### 1.2 Cadrage du sujet et choix du format

Un cadrage du sujet est réalisé par les chefs de projet du service évaluation économique et santé publique afin d'évaluer l'intérêt de la question posée et la disponibilité de la littérature, de définir le périmètre de l'étude et le calendrier envisagé, de proposer les axes de réponse aux objectifs poursuivis.

Une note détaillée est présentée à la Commission *Évaluation économique et santé publique* (CEESP) pour validation.

Le choix entre une évaluation classique et un rapport d'orientation est discuté au moment du cadrage du thème, en fonction de la cible de l'évaluation et du destinataire demandeur. Il paraît licite de choisir le format « rapport d'orientation » lorsque la survenue d'un problème aigu de santé publique nécessite une décision rapide, lorsque la conclusion d'un essai clinique nécessite l'actualisation d'une évaluation antérieure, lorsqu'un changement de réglementation pose le problème du repositionnement des recommandations et/ou décisions prises

antérieurement, lorsque l'évaluation permet de traiter une question précise pour laquelle la réponse est focalisée ou pour laquelle la réponse est attendue dans des délais courts.

### **1.3 Groupe de travail**

Un groupe de travail pluridisciplinaire est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique différente et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Deux chefs de projet ont sélectionné, analysé et synthétisé la littérature médicale, économique et scientifique pertinente et coordonné le travail du groupe. Ils ont ensuite rédigé l'argumentaire scientifique des recommandations.

### **1.4 Groupe de lecture**

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire avant la dernière réunion du groupe de travail. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la Commission spécialisée de la HAS (CEESP).

### **1.5 Version finale du rapport d'orientation**

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la Commission *Évaluation économique et santé publique*. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

### **1.6 Validation par le Collège de la HAS**

Sur proposition de la Commission *Évaluation économique et santé publique*, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

### **1.7 Diffusion**

La HAS met en ligne sur son site ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

### **1.8 Travail interne à la HAS**

Deux chefs de projet de la HAS garantissent la conformité et assurent la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'informations. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

## 2 Gestion des conflits d'intérêts

Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts.

## 3 Recherche documentaire

### 3.1 Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les chefs de projets et a été limitée aux publications en langue française et anglaise.

Elle a porté sur la période janvier 1987 – février 2009.

Les sources suivantes ont été utilisées :

- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de données en santé publique ;
- pour la littérature internationale : les bases de données Medline, Embase, PsycInfo et Social SciSearch ;
- la Cochrane Library
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

La stratégie de recherche dans les bases de données, et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'annexe 1.



Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Une veille a été réalisée tout au long du projet jusqu'en août 2009.

### **3.2 Résultats**

Nombre de références identifiées : 1840

Nombre de références analysées : 168

Nombre de références retenues : 37

## INTRODUCTION

---

Quatre pathologies infectieuses, la toxoplasmose, la rubéole, la syphilis et l'hépatite B ainsi que l'allo immunisation materno fœtale anti D font l'objet de programmes de dépistage prénatal obligatoire en France depuis la fin des années 1970, dans le cadre d'une politique actuellement régie par les articles L. 2122-1 à 2122-5 du Code de la Santé Publique, le décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal<sup>1</sup> en fixant le contenu (1). Seul l'intérêt du dépistage sérologique obligatoire de la syphilis au cours de la grossesse a été réévalué : en mai 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé le maintien de ce dépistage universel au cours du premier examen prénatal et la réalisation d'un deuxième test au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (idéalement avant la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse) chez les femmes considérées comme à risque (2). Les autres programmes de dépistage n'ont fait l'objet d'aucun examen à ce jour.

La Direction générale de la santé (DGS) a donc saisi la HAS afin que soient appréciés l'intérêt et la nécessité d'une mise à jour de la surveillance biologique obligatoire pour toutes les femmes enceintes, concernant la toxoplasmose, la rubéole, l'hépatite B et l'allo immunisation materno fœtale anti D.

Dans le cadre de ce travail global de réévaluation des dépistages prénatals dits obligatoires, il a été décidé de traiter de façon distincte le cas de la surveillance biologique et de la prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse d'une part et du dépistage prénatal de l'hépatite B d'autre part. En effet alors que les questions d'évaluation portaient sur l'ensemble du programme de dépistage dans le premier cas, seule la question du moment de réalisation du dépistage du portage de l'antigène HBs a été abordée dans le second cas.

Par ailleurs, la labélisation par la HAS des recommandations portant sur la prévention de l'allo immunisation materno fœtale anti D produites par le Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF) en décembre 2005 (3) étant en cours d'instruction au moment de la rédaction des présentes recommandations, il est apparu opportun d'aborder dans un cadre distinct la question de l'intérêt d'une modification du calendrier des Recherches d'anticorps érythrocytaires (RAI). Le Comité de Validation des Recommandations a émis en mars 2009 un avis défavorable à l'attribution du label de la HAS à ces recommandations. Une actualisation est en effet apparue comme nécessaire.

Des recommandations en santé publique concernant la surveillance biologique et la prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse ont ainsi été élaborées et publiées en octobre 2009 (4) ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). L'évaluation de l'intérêt d'une modification du moment de réalisation du dépistage prénatal de l'antigène HBs fait l'objet du présent rapport d'orientation.

---

<sup>1</sup> Ce décret ne résume pas l'ensemble des dépistages prénatals proposés de façon systématique en France (infection par le VIH, trisomie 21, etc.). Il ne concerne que les dépistages prénatals obligatoires.

## CADRE GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION

---

### 1 Origine de la saisine

Dans le cadre de sa saisine intitulée « Évaluation, dont évaluation médico économique, des dépistages biologiques prénatals obligatoires : toxoplasmose, rubéole, RAI », la DGS a souhaité que soit mise en œuvre une réflexion concernant la surveillance biologique obligatoire pour toutes les femmes enceintes, prévue par l'article L. 2122-1 du Code de la santé publique (CSP) dans les conditions fixées par les articles R. 2122-1 et R. 2122-2 du CSP, afin d'envisager une adaptation éventuelle de ces dernières. La demande initiale portait en particulier sur une évaluation globale des programmes de dépistage prénatal de la toxoplasmose et de la rubéole et sur la validation méthodologique des recommandations sur la prévention de l'allo immunisation materno fœtale publiées par le CNGOF en décembre 2005 (3).

Bien qu'elle ne figure pas dans la saisine initiale de la DGS, la question du dépistage prénatal du portage de l'Ag HBs a été soulevée au cours d'une réunion ultérieure avec la DGS et intégrée dans le travail d'évaluation de la HAS. Elle fait l'objet du présent rapport d'orientation. Des recommandations en santé publique concernant la surveillance biologique et la prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse ont été élaborées en parallèle.

### 2 Enjeux et questions

#### 2.1 Le dépistage prénatal de l'hépatite B en France : rappel de la réglementation actuelle

En application de la loi qui en impose le principe (article L. 2122-1 du CSP), le décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal (1) précise quels types de dépistage sont obligatoires<sup>2</sup>. Il a adjoint aux dépistages de la rubéole, de la toxoplasmose et de la syphilis, celui de l'hépatite B.

Ces examens médicaux obligatoires chez la femme enceinte dans le cadre général du suivi de la grossesse sont au nombre de sept (art. R. 2122-1 du CSP). L'article R. 2122-2 du CSP en fixe le contenu et prévoit ainsi que soit effectué, « *au cours du quatrième examen prénatal (sixième mois de grossesse), un dépistage de l'antigène HBs (...)* ».

Le décret n°92-143 du 14 février 1992 mentionnait également les examens obligatoires dans le cadre du certificat prénuptial (1) (article R.2121-1 du CSP). Mais le certificat prénuptial a été

---

<sup>2</sup> L'ensemble des éléments figurant dans ce décret peut être retrouvé dans les recommandations en santé publique portant sur la surveillance biologique et la prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse (4) [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

supprimé par l'article 8 de la loi n°2007-1787 du 20 décembre 2007 relative à la simplification du droit (5).

Plus récemment, la circulaire DGS/SD5C/DHOS/E 2 n° 2004-532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B (6) a rappelé l'importance du dépistage prénatal de l'antigène HBs au cours de la grossesse. Elle précise qu'en cas de non réalisation de la recherche de l'antigène HBs au cours de la grossesse, celle-ci doit être effectuée dès l'admission de la femme pour l'accouchement. Elle insiste également sur l'importance de la sérovaccination des nouveau nés des mères Ag HBs positives.

Les examens de dépistage de l'hépatite B sont inscrits à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) (7). Cette dernière prévoit ainsi la détection de l'Ag HBs au cours du 6<sup>e</sup> mois de grossesse par *Enzyme Immunoassay* (EIA) avec réalisation d'un contrôle sur un 2<sup>e</sup> prélèvement différent de celui ayant servi au dépistage, en cas de résultat positif ou douteux.

Les examens obligatoires prévus aux articles R.2122-1 et R.2122-2 du CSP sont pris en charge à 100 % dans le cadre de l'assurance-maternité (dès lors que la déclaration de grossesse a été effectuée).

L'encadrement réglementaire et législatif ne se limite pas aux examens maternels de dépistage sérologique. Il concerne également la mise sur le marché des réactifs (cf. en annexe 2).

## 2.2 Le dépistage prénatal de l'hépatite B en France : enjeux

Le dépistage prénatal de l'hépatite B ne fait pas actuellement l'objet de remises en cause particulières, le bénéfice de la sérovaccination des enfants nés de mères porteuses de l'antigène HBs étant fermement établi. Les principales questions portent d'une part sur le moment de réalisation du dépistage et d'autre part sur l'homogénéité des pratiques de sérovaccination. En effet, alors que les autres examens biologiques dont le caractère obligatoire est édicté par la loi (art. L. 2122-1 du CSP) et dont le contenu est fixé par les articles R.2122-1 et R.2122-2 du CSP sont réalisés au cours de la première consultation prénatale, la recherche de l'antigène HBs est effectuée au cours du 4<sup>e</sup> examen prénatal, c'est à dire au 6<sup>e</sup> mois de grossesse, ce qui peut être une cause d'oubli. Par ailleurs, une certaine hétérogénéité des pratiques de sérovaccination des nouveau nés est avancée par certains et constatée dans quelques enquêtes locales.

## 2.3 Questions d'évaluation

Au final, les questions spécifiques suivantes ont été identifiées à l'issue d'une analyse des enjeux actuels du dépistage prénatal de l'hépatite B et d'une explicitation des attentes de la DGS en lien avec les membres du groupe de travail :

- Faut-il réaliser la recherche de l'antigène HBs au début de la grossesse ?
- Doit-elle être répétée en fin de grossesse chez certaines femmes ?

---

## **OBJECTIFS ET PORTÉE DU DOCUMENT**

---

L'objectif de ce rapport d'orientation est d'évaluer l'intérêt d'une modification du moment de réalisation du dépistage prénatal de l'antigène HBs.

Ce rapport a été élaboré à la demande de la DGS afin d'éclairer l'intérêt et la nécessité d'une mise à jour de la réglementation actuelle (articles R.2122-1 et R.21-22-2 du CSP) qui fixe le nombre et la nature des examens dont le caractère obligatoire est édicté par la loi (art. L. 2122-1 du CSP).

Les cibles professionnelles principales de ces recommandations sont les gynécologues obstétriciens, les médecins généralistes, les gynécologues médicaux, les sages femmes, les biologistes, les pédiatres ainsi que les associations de patients et d'usagers impliquées notamment dans le champ de la périnatalité.

---

## MÉTHODOLOGIE

---

### 1 Définition du champ de l'évaluation

Le dépistage prénatal de l'hépatite B, tout comme celui de la toxoplasmose et de la rubéole, a été défini, dans le cadre de la présente évaluation, comme la séquence complète des événements intervenant depuis l'identification de la population cible jusqu'au diagnostic définitif et au traitement de la maladie. Cependant, l'accent a été mis sur l'étape initiale c'est à dire sur les **techniques sérologiques utilisées dans le cadre de la surveillance biologique obligatoire** aux conditions fixées par les articles R.2122-1 et R.2122-2 du CSP, dès lors que celle-ci constituait le cœur de la question posée par la DGS.

La population cible correspond à l'ensemble des femmes enceintes asymptomatiques se présentant aux consultations prénatales instituées dans le cadre du suivi de la grossesse.

### 2 Sélection des dimensions et des critères d'évaluation

#### 2.1 Spécificités du dépistage prénatal de l'hépatite B

Les dépistages prénatals de la toxoplasmose et de la rubéole présentent la caractéristique particulière de s'adresser à des femmes enceintes non pas pour prévenir la survenue d'une maladie infectieuse bénigne chez elles mais plutôt afin d'éviter ou de limiter le risque d'une atteinte fœtale pouvant se traduire par des séquelles graves, durant la grossesse en cours ou lors d'une grossesse ultérieure (dans le cas de la rubéole). Leur évaluation implique donc de considérer aussi bien la future mère que le fœtus et le nouveau né.

Le cas de l'hépatite B au cours de la grossesse se distingue de la toxoplasmose et de la rubéole. En effet, le virus de l'hépatite B (VHB) n'induit pas d'embryo fœtopathie mais peut provoquer une infection le plus souvent chronique chez l'enfant à la suite d'une transmission principalement perinatale. Par ailleurs, l'hépatite B est une pathologie potentiellement grave pour la femme et son dépistage au cours de la grossesse s'inscrit également dans une démarche générale de prévention primaire (vis à vis de l'entourage familial) et secondaire de la maladie.

#### 2.2 Choix des dimensions d'évaluation

La problématique rencontrée dans le cas du portage chronique de l'Ag HBs s'écarte largement de celle concernant les dépistages de la toxoplasmose et de la rubéole pour lesquels une évaluation globale a été réalisée (cf. recommandations en santé publique sur la surveillance biologique et la prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse (4) ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr))). La principale question porte sur le **moment de réalisation du dépistage** au cours de la grossesse. Dans la mesure où une évaluation des pratiques de dépistage de

l'antigène HBs au cours de la grossesse et de sérovaccination des nouveau nés de mères porteuses de l'antigène HBs est prévue dans le cadre de l'enquête Etude longitudinale française depuis l'enfance (ELFE) en 2010<sup>3</sup>, il n'est pas apparu opportun d'aborder la question spécifique des pratiques de dépistage et de sérovaccination dans le cadre de ce rapport d'orientation.

Par ailleurs, aucune évaluation économique n'a pu être réalisée. En effet, si le changement du moment de réalisation du dépistage de l'hépatite B durant la grossesse pourrait avoir des conséquences en termes de prise en charge par l'Assurance maladie, nous ne disposons pas, au moment de l'évaluation, de données sur le taux de couverture de ce dépistage.

Enfin, un avis juridique a été sollicité auprès de Mme Dominique Thouvenin, professeur de droit à l'Université Paris 7 et à l'Ecole des hautes études en santé publique, concernant les fondements juridiques du caractère obligatoire des examens de prévention instaurés dans le cadre du suivi de la grossesse. Ses principales conclusions ont été intégrées dans l'argumentaire dans la présentation de la législation actuelle.

### 3 Sélection des études

L'évaluation de l'intérêt d'une modification du moment de réalisation du dépistage prénatal de l'hépatite B a reposé à titre principal sur une revue systématique et critique de la littérature. Une revue non exhaustive de la littérature a par ailleurs été effectuée portant sur le contexte général de cette pathologie au cours de la grossesse d'une part et sur les objectifs, principes et pratiques actuelles du dépistage prénatal de l'Ag HBs d'autre part. La stratégie de recherche documentaire a été précisée dans la partie « Méthode de travail ».

Ont été sélectionnées les recommandations, revues systématiques et méta-analyses ainsi que les études originales, à l'exclusion des lettres et *abstracts* (sauf cas particulier), portant sur des thématiques en lien avec les questions identifiées et correspondant au champ d'évaluation délimité plus haut.

---

<sup>3</sup> Elle devait initialement être intégrée dans l'Enquête nationale périnatale 2009.

## MODALITÉS DE RÉALISATION DU DÉPISTAGE PRÉNATAL DU PORTAGE DE L'AG HBS

---

Une synthèse courte ne prétendant pas à l'exhaustivité est proposée dans ce chapitre et porte sur la nature et l'importance du problème de l'hépatite B au cours de la grossesse d'une part et sur les objectifs, principes et pratiques actuelles du dépistage prénatal de l'Ag HBS d'autre part. La question du choix du moment de réalisation de la recherche de l'Ag HBS au cours de la grossesse est ensuite examinée.

### 1 Hépatite B au cours de la grossesse : nature et importance du problème

#### 1.1 L'hépatite B au cours de la grossesse : nature du problème

Un rappel général et succinct sur l'histoire naturelle de la maladie, notamment au cours de la grossesse et des principaux modes de transmission du virus de l'hépatite B est effectué dans ce chapitre. Les principales sources d'information utilisées sont constituées par deux ouvrages de référence (8,9).

##### 1.1.1 Histoire naturelle de la maladie

###### ► Le virus de l'hépatite B

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN enveloppé appartenant à la famille des *Hepadnaviridae* (8,9). Sa répllication se fait majoritairement au sein des hépatocytes. Elle comporte plusieurs phases et passe par une étape de transcription inverse permettant, à partir d'un ARN pré-génomique, la synthèse de l'ADN viral. Les mutations survenant lors de cette répllication sont à l'origine de l'apparition de variants.

Le génome du VHB comporte quatre régions codant pour quatre familles protéiques :

- Le gène S code pour les protéines d'enveloppe du VHB, déterminant l'antigénicité HBS (Ag HBS) ;
- La région C/pré C code pour les protéines de la nucléocapside, supports de l'antigène HBc (Ag HBc) ainsi que pour l'antigène HBe (Ag HBe) généré à partir de la protéine de core ;
- Le gène P code pour la polymérase virale ;
- Le gène X code pour une protéine qui aurait une fonction de transactivation sur des oncogènes cellulaires.

###### ► La transmission de la mère à l'enfant et ses conséquences

Les mères porteuses de l'Ag HBS peuvent transmettre le VHB à leur enfant. Cette contamination survient principalement pendant le travail et la délivrance à partir des sécrétions maternelles contenant le VHB (8) :



- La transmission perinatale constitue le mode prédominant de transmission à l'occasion de microtransfusions materno fœtales au cours du travail et par l'intermédiaire des sécrétions vaginales durant le passage dans la filière génitale ;
- La transmission prénatale *in utero* est rare (moins de 5 % des cas) et peut survenir lors des menaces de fausse couche ou d'accouchement prématuré, de prélèvement des villosités choriales, d'amniocentèse ou de tout acte de chirurgie intra utérine ;
- La transmission postnatale est possible lors de l'allaitement maternel, par le lait ou par l'intermédiaire d'excoriations ou d'abcès au niveau du mamelon, mais également lors des contacts avec la mère (salive, lésions cutanées).

Le risque de transmission est associé au statut antigénique maternel (8,9) : la présence de l'Ag HBe indique une réplication virale dans le sang maternel. Ainsi si le taux de transmission atteint 90 % lorsque la mère est positive pour l'Ag HBe, seuls 15 % des nouveau nés sont contaminés en cas de négativité de l'Ag HBe chez la mère. La transmission verticale apparaît également très corrélée avec la charge virale.

### Conséquences pour la mère

L'hépatite B ne modifie pas en règle générale le cours de la grossesse (8,9). Ses manifestations cliniques ne diffèrent pas de celles observées dans la population générale adulte. La maladie est ainsi le plus souvent asymptomatique, qu'il s'agisse d'une infection aiguë ou chronique.

### Conséquences pour l'enfant

Le VHB n'a pas d'effet tératogène : il n'existe ni embryopathie, ni fœtopathie dues au VHB. Pour le nourrisson, l'infection périnatale provoque rarement, dans 5 % à 7 % des cas, une hépatite aiguë symptomatique, suivie d'une guérison dans la grande majorité des cas. L'évolution vers une forme fulminante est exceptionnelle. En revanche, l'infection par le VHB se traduit, dans plus de 90 % des cas, par une hépatite chronique asymptomatique (en l'absence de traitement prophylactique à la naissance) (8,9). Le risque d'évolution vers une cirrhose ou un hépatocarcinome est estimé à 40 %.

#### 1.1.2 Modes de transmission

La connaissance des modes principaux de transmission du VHB est un élément essentiel dans le cadre du dépistage prénatal de l'hépatite B dès lors qu'elle permet l'identification des femmes enceintes particulièrement à risque. En dehors de la transmission verticale périnatale, trois modes de transmission peuvent être distingués<sup>4</sup> (8) :

- Les contacts avec du sang ou des dérivés du sang, lors d'actes médicaux ou à l'occasion d'une toxicomanie intraveineuse, de la pratique de tatouages ou de piercings ;
- Les relations sexuelles ;
- Les contacts proches avec un porteur du VHB, essentiellement intrafamiliaux, liés à une perte d'intégrité cutanéomuqueuse, par contact direct ou par l'intermédiaire d'effets personnels.

La transmission sexuelle reste un mode de transmission très fréquent dans les pays de faible endémie comme la France.

---

<sup>4</sup> Dans 30 % des cas, le mode de contamination n'est pas connu.

## 1.2 L'hépatite B au cours de la grossesse : importance du problème

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) distingue trois situations épidémiologiques en fonction du taux de portage chronique de l'antigène HBs dans la population adulte (10) :

- Zone de faible endémie (prévalence de l'antigène HBs < 2 %) : Australie, Amérique du Nord, Europe de l'Ouest ;
- Zone de moyenne endémie (prévalence entre 2 % et 8 %) : Europe de l'Est, Russie, pays méditerranéens, Proche Orient, Amérique centrale et du Sud, Asie centrale, sous continent indien ;
- Zone de forte endémie (prévalence > 8 %) : Afrique subsaharienne, Asie du Sud Est, Chine méridionale, bassin amazonien.

Ces trois zones de prévalences différentes correspondent à des modes de transmission et des niveaux de risque différents. Dans les zones de faible endémie, dont fait partie la France, le risque d'acquisition de l'infection au cours de la vie est inférieur à 20 % et la contamination survient principalement à l'âge adulte.

### 1.2.1 Prévalence du portage de l'antigène HBs chez les femmes enceintes et en âge de procréer

Plusieurs études de prévalence ont été réalisées en France dans la population des femmes enceintes et plus récemment en population générale.

Une étude multicentrique réalisée en 1992 auprès de 21 476 femmes enceintes suivies dans 12 CHU répartis sur le territoire national a permis d'estimer la prévalence du portage de l'Ag HBs à 0,41 % (11). Cette prévalence variait en fonction de l'origine géographique des parturientes (0,15 % chez les femmes nées en métropole vs 2,56 % en cas de naissance hors de France) et selon les régions (0,13 % à Limoges vs 2,99 % à Montpellier).

En population générale, la prévalence du portage chronique de l'Ag HBs a été estimée à 0,65 % (IC95 % [0,45-0,93]) par une étude réalisée en 2003-2004 par l'Institut de veille sanitaire (InVS), à partir d'un échantillon national de 14 416 assurés sociaux du régime général de l'Assurance maladie (12). Le taux de prévalence était plus faible chez les femmes, à 0,21 % (IC95 % [0,10-0,41]). La prévalence du portage chronique de l'Ag HBs variait en fonction de l'inter région de résidence, de l'origine géographique et du statut socio économique (évalué à partir du bénéfice de la CMU complémentaire).

### 1.2.2 Incidence des infections aiguës à VHB

L'estimation de l'incidence des infections aiguës à VHB repose sur le système de notification obligatoire des hépatites B aiguës, réintroduit en 2003 et géré par l'InVS (10).

Les résultats des premières années de surveillance montrent qu'entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2006, sur 783 déclarations reçues, 469 cas (60 %) correspondaient à une hépatite B aiguë, selon les critères de définition retenus, avec une prédominance masculine (sexe ratio H/F : 2,15) (13). Les informations épidémiologiques renseignées par le médecin prescripteur étaient complètes pour 456 cas (97 %). Dans les 6 mois précédents, une exposition à risque potentiel était mentionnée : 35,5 % signalaient un risque sexuel (26,2 % chez les femmes),

9,9 % des soins invasifs, 8,3 % une exposition familiale et 0,2 % un risque prénatal, soit 2 nourrissons de moins d'un an, nés de mère porteuse de l'Ag HBs, dont aucun n'avait bénéficié d'une sérovaccination à la naissance (à noter qu'au cours de la mise en place de la déclaration obligatoire (DO) courant 2003, 2 cas avaient aussi été déclarés dont un était décédé d'hépatite fulminante). Dans 28 % des cas, aucune exposition à un risque n'a été identifiée.

## 2 Dépistage prénatal de l'hépatite B : objectifs, principes et pratiques actuelles

### 2.1 Objectifs

Le dépistage de l'Ag HBs au cours de la grossesse a pour objectif principal de permettre une sérovaccination des nouveau nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B, afin de prévenir la transmission périnatale du VHB.

### 2.2 Principales modalités

#### 2.2.1 Le dépistage maternel biologique

Le dépistage maternel biologique de l'hépatite B repose en première intention sur la recherche de l'Ag HBs au moyen de techniques immuno enzymatiques *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (8).

Si ce dernier est positif, il peut être utile de déterminer s'il existe une réplication virale élevée afin d'adapter la séroprophylaxie à la naissance. En cas de détection de l'Ag HBe, le risque de transmission au nouveau né est particulièrement élevé. Lorsque l'Ag HBe est négatif mais que les transaminases sont augmentées, une recherche de l'ADN viral peut être utile pour confirmer une multiplication virale active et l'infection par un virus mutant.

#### 2.2.2 L'intervention

L'instauration précoce, dans les 12 heures suivant l'accouchement, d'une prophylaxie associant l'injection d'immunoglobulines spécifiques anti HBs d'une part et la vaccination d'autre part chez le nouveau né de mère porteuse de l'Ag HBs permet de prévenir la transmission périnatale du VHB de façon efficace (8,9).

Le schéma actuel de sérovaccination prévoit trois injections vaccinales (naissance, 1 mois et 6 mois) avec un vaccin autre que HBVAX-PRO 5µg et l'administration de 100 UI d'immunoglobulines spécifiques anti HBs par voie intramusculaire, dans des sites différents (14). Un schéma à quatre doses est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg. Un contrôle sérologique avec recherche de l'Ag HBs et titrage des anticorps anti HBs doit être réalisé un à quatre mois après la dernière injection vaccinale.

## 2.3 Pratiques de dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse en France

Si les pratiques de dépistage de l'Ag HBs chez les femmes enceintes sont mal connues au niveau national, deux enquêtes ont été réalisées par le Service médical de l'Assurance Maladie en Haute Vienne et dans la région Auvergne respectivement en 1999 et 2004 (15,16). Dans les deux cas, il s'agissait d'évaluer l'existence du dépistage, la qualité de la prescription et celle de l'exécution. La première étude cherchait également à apprécier les pratiques de sérovaccination chez les nouveau nés de mères porteuses de l'Ag HBs. La population d'étude incluait les femmes enceintes relevant du Régime général de l'Assurance maladie ayant présenté au remboursement des actes de biologie en rapport avec l'hépatite B pendant la période de recrutement (date présumée de début de grossesse comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 28 février 1999 dans le 1<sup>er</sup> cas et date présumée de grossesse déclarée au cours du 2<sup>e</sup> trimestre 2001 dans le 2<sup>e</sup> cas).

Sur une population de 1 235 femmes enceintes bénéficiaires du Régime général en Haute Vienne<sup>5</sup>, le dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse n'avait pas été réalisé chez 322 femmes (26 %) (15). La prescription avait été effectuée dans 81 % des cas par un gynécologue et dans 18 % des cas par un médecin généraliste. Elle était considérée comme précise dans 39,5 % des cas, imprécise dans 52,3 % des cas, erronée dans 7,7 % des cas et illisible dans 0,5 % des cas. Les laboratoires d'analyses de biologie médicale avaient effectué la recherche de l'Ag HBs seul dans 75,9 % des cas, associé à d'autres paramètres dans 9,1 % des cas. Les sérologies pratiquées ne comportaient pas la recherche de l'Ag HBs dans 15 % des cas. Parmi les 913 femmes ayant bénéficié d'un dépistage, 5 étaient porteuses de l'Ag HBs (0,54 %) parmi lesquelles 4 étaient d'origine étrangère. Seulement 3 nouveau nés avaient bénéficié d'une sérovaccination.

Des résultats identiques ont été retrouvés en Auvergne (16). Ainsi, sur un total de 2 485 femmes enceintes relevant du Régime général, 644 n'avaient pas bénéficié d'un dépistage de l'hépatite B présenté au remboursement (26 %). La prescription était établie par un gynécologue dans 78,3 % des cas et par un médecin généraliste dans 20,6 % des cas. Elle comportait la recherche de l'Ag HBs seul dans 69 % des cas, plusieurs paramètres associés ou non à l'Ag HBs dans 23,2 % des cas ou était imprécise dans 8,1 % des cas. La recherche de l'Ag HBs seul avait été pratiquée par les laboratoires d'analyses de biologie médicale dans 74,7 % des cas.

Les résultats de ces enquêtes locales mettent ainsi en évidence les pratiques sous optimales de dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse. Ils devront être confirmés par une étude au niveau national.

## 2.4 Les politiques et pratiques de dépistage de l'hépatite B dans les pays développés

Le dépistage prénatal de l'hépatite B fait l'objet de recommandations très concordantes dans les pays développés depuis 1990 (tableau 2). Il repose ainsi sur la détection de l'Ag HBs proposée systématiquement ou plus rarement dans un cadre obligatoire à toutes les femmes enceintes. Ce dépistage est réalisé en général au cours de la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale, plus rarement au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse.

<sup>5</sup> Sur un total de 1 356 (23 perdues de vue et 98 dossiers inexploitables).

**Tableau 2. Recommandations en matière de dépistage prénatal de l'hépatite B en Europe et dans certains pays développés.**

Pays Organisme	Population	Fréquence / moment de réalisation	Explorations complémentaires	Schéma sérovaccination
Australie RANZCOG, 2008 (17)	Toutes les femmes enceintes Proposition systématique	1 <sup>ère</sup> consultation prénatale	Recherche Ag HBe, Ac anti HBe, ADN VHB ± PCR	Administration Ig contre hépatite B à la naissance Vaccination dans les 12 heures suivant la naissance (puis à 2, 4 et 6 ou 12 mois)
Belgique KCE, 2004 (18)	Toutes les femmes enceintes Proposition systématique	1 <sup>ère</sup> consultation prénatale	Recherche Ag HBe, Ac anti HBe	ND
Canada Agence de la santé publique du Canada, 2008 (19)	Toutes les femmes enceintes Proposition systématique	1 <sup>ère</sup> consultation prénatale Répétition possible avant l'accouchement si facteurs de risque	Recherche Ag HBe, Ac anti HBe, ADN VHB	Administration Ig contre hépatite B à la naissance Vaccination dans les 12 heures suivant la naissance (puis à 1 et 6 mois)
Danemark Cowan <i>et al.</i> , 2006 (20)	Toutes les femmes enceintes Proposition systématique	1 <sup>ère</sup> consultation prénatale	ND	Administration Ig contre hépatite B à la naissance Vaccination dans les 12 heures suivant la naissance (puis à 5 semaines, 2 et 12 mois)
Etats Unis USPSTF, 2004 (21,22) ACIP, 2005 (23) AAP, 2005 (24)	Toutes les femmes enceintes Proposition systématique	1 <sup>ère</sup> consultation prénatale Répétition possible avant l'accouchement si facteurs de risque	ND	Administration Ig contre hépatite B à la naissance Vaccination dans les 12 heures suivant la naissance (puis à 2, 4 et 6 mois)
Italie Bonanni, 1998 (25)	Toutes les femmes enceintes Obligatoire	3 <sup>e</sup> trimestre de grossesse	Pas d'explorations complémentaires nécessaires	Administration Ig contre hépatite B à la naissance Vaccination dans les 12 heures suivant la naissance (puis à x mois)

**Tableau 2. Recommandations en matière de dépistage prénatal de l'hépatite B en Europe et dans certains pays développés.**

Pays Organisme	Population	Fréquence / moment de réalisation	Explorations complémentaires	Schéma sérovaccination
Nouvelle Zélande RANZCOG, 2008 (17)	Toutes les femmes enceintes Proposition systématique	1 <sup>ère</sup> consultation prénatale	ND	Administration Ig contre hépatite B à la naissance Vaccination dans les 12 heures suivant la naissance (puis à 2, 4 et 6 ou 12 mois)
Pays Bas Grosheide <i>et al.</i> , 1995 Iwarson, 1998 (26,27)	Toutes les femmes enceintes Proposition systématique	1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse	Recherche Ag HBe, Ac anti HBc	Administration Ig contre hépatite B à la naissance Vaccination dans les 12 heures suivant la naissance (puis à 3, 4 et 5 et 11 mois)
Royaume Uni NICE, 2008 (28)	Toutes les femmes enceintes Proposition systématique	1 <sup>ère</sup> consultation prénatale	Recherche Ag HBe	Administration Ig contre hépatite B à la naissance Vaccination dans les 12 heures suivant la naissance (puis à 1, 2 et 12 mois)
Suisse OFSP, 2007 (29)	Toutes les femmes enceintes Proposition systématique	1 <sup>er</sup> ou 3 <sup>e</sup> trimestre de grossesse au choix du praticien	Pas d'explorations complémentaires nécessaires	Administration Ig contre hépatite B à la naissance Vaccination dans les 12 heures suivant la naissance (puis à 1 et 6 mois)

ND : non disponible ; Ac ; PCR : *polymerase chain reaction* ; NICE : *National Institute for Health and Clinical Excellence* ; RANZCOG : *The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists* ; KCE : Centre fédéral d'expertise des soins de santé ; OFSP : Office fédéral de la santé publique ; USPSTF : *U.S. Preventive Services Task Force* ; ACIP : *Advisory Committee on Immunization Practices* ; AAFP : *American Academy of Family Physician*

### 3 Choix du moment de réalisation du dépistage prénatal de l'hépatite B

Comme il a été précisé dans la partie « Méthodologie », la question principale dans le cas du dépistage prénatal de l'hépatite B porte sur le moment de réalisation du dépistage au cours de la grossesse. Dans la mesure où une évaluation des pratiques de dépistage de l'antigène HBs au cours de la grossesse et de sérovaccination des nouveau nés de mères porteuses de l'antigène HBs est prévue dans le cadre de l'enquête ELFE en 2010, il n'est en effet pas apparu opportun, au moment du démarrage de ce projet, d'aborder la question spécifique des pratiques de dépistage et de sérovaccination dans le cadre de ce rapport d'orientation.

La recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier d'étude évaluant l'intérêt de différents moments de réalisation du dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse. Une synthèse des bénéfices et risques est donc proposée, issue des discussions au sein du groupe de travail. Les éléments développés dans les chapitres précédents ont servi d'éclairage à cette discussion.

Plusieurs options ont été examinées :

- Maintien du dépistage prénatal au 6<sup>e</sup> mois de grossesse ;
- Réalisation du dépistage au cours de la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale ;
- Réalisation du dépistage au 3<sup>e</sup> trimestre ou adjonction d'une nouvelle recherche de l'Ag HBs en fin de grossesse.

Les recommandations publiées depuis 1990 dans un certain nombre de pays développés préconisent la réalisation du dépistage de l'hépatite B au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (1<sup>ère</sup> consultation prénatale) dans la grande majorité des cas (cf. tableau 2 plus haut). Parfois, cette recommandation est assortie d'une proposition de renouvellement de la recherche de l'Ag HBs avant l'accouchement en présence de facteurs de risque (usage de drogues injectables, comportements sexuels à risque, antécédent d'infection sexuellement transmissible). Enfin, plus rarement, ce dépistage doit être réalisé au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Ces recommandations ne développent malheureusement aucun argument à l'appui des choix préconisés.

Une étude descriptive publiée en 1997 dont l'objectif était de comparer la surveillance prénatale dans 9 services de gynécologie obstétrique situés dans 8 pays européens mettait ainsi en évidence la relative convergence des pratiques de dépistage prénatal de l'hépatite B (30) : l'examen sérologique était effectué en routine à l'occasion de la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale dans 7 services sur 9 (correspondant à 6 pays sur 8). Seuls 3 services (Liège, Strasbourg et Tübingen) réalisaient ce dépistage au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse.

En France, aucun document justifiant le choix du 6<sup>e</sup> mois de grossesse comme moment de réalisation du dépistage de l'Ag HBs n'a été retrouvé.

Les quelques données actuellement disponibles sur les pratiques de dépistage prénatal de l'hépatite B suggèrent que jusqu'à un quart des femmes enceintes échapperaient à ce dépistage, sans qu'il soit possible de déterminer un lien éventuel avec le moment de la grossesse auquel ce dépistage est effectué.

Par ailleurs, il semble exister une certaine variabilité des pratiques en matière de moment de réalisation du dépistage prénatal de l'hépatite B. Ainsi, selon une étude réalisée par l'Union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM) Ile-de-France en 2002, portant sur la prescription des sérologies des hépatites virales B et C<sup>6</sup>, seules 40 % des prescriptions s'inscrivant dans le cadre du dépistage prénatal de l'hépatite B étaient effectuées au 6<sup>e</sup> mois de grossesse, 39 % étant réalisées au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (31). De même, une analyse de l'activité de dépistage des marqueurs de l'hépatite B chez les femmes enceintes au CHU de Limoges entre 1984 et 1998 a montré que ce dépistage était réalisé dans 31 % des cas au 1<sup>er</sup> trimestre, dans 42 % des cas au 2<sup>e</sup> trimestre et dans 27 % des cas au 3<sup>e</sup> trimestre (15).

L'appréciation du moment le plus opportun de réalisation de la recherche de l'Ag HBs au cours de la grossesse doit se faire au regard de l'objectif principal de ce dépistage, c'est à dire l'identification des femmes enceintes infectées par le VHB afin de permettre la prévention de la transmission mère enfant au moment de l'accouchement. Il convient par ailleurs de tenir compte des recommandations générales de dépistage de l'hépatite B (hors contexte de grossesse) : le dépistage doit permettre, outre une prise en charge thérapeutique adaptée, de fournir des conseils sur les précautions particulières à prendre pour éviter la transmission du virus à l'entourage.

Le choix du 6<sup>e</sup> mois de grossesse comme moment de réalisation de la recherche de l'Ag HBs peut être justifié par la proximité de cette période avec l'intervention éventuelle (c'est à dire la sérovaccination des nouveau nés en cas de portage de l'Ag HBs). Par ailleurs, il permet de tenir compte du risque d'un accouchement prématuré.

La réalisation du dépistage de l'Ag HBs au cours de la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale a pour intérêt principal de permettre un regroupement de l'ensemble des sérologies de dépistage en un même temps, limitant ainsi les risques d'oubli. Elle pourrait par ailleurs s'avérer particulièrement pertinente chez certaines femmes enceintes considérées comme à risque élevé d'exposition (femmes ayant des comportements sexuels à risque, provenant de zones de forte endémie, usagères de drogues par voie intraveineuse ou intra nasale, exposées dans le cadre d'une activité professionnelle) dans une perspective de protection de l'entourage familial au-delà de celle de l'enfant à naître. Enfin, la proposition d'une prise en charge adaptée précoce aux femmes enceintes porteuses de l'Ag HBs pourrait permettre une réduction de la charge virale et donc une diminution des risques de transmission périnatale.

La réalisation de la recherche de l'Ag HBs en fin de grossesse peut permettre la détection de primo infections survenues en cours de grossesse (32). Cependant, au regard de l'incidence actuelle de l'hépatite B chez les femmes en âge de procréer, il semble que le bénéfice d'une telle stratégie ne concernera que les seules femmes considérées comme à risque élevé d'exposition. Par ailleurs, elle ne prend pas en compte le risque d'un accouchement prématuré. Enfin, la réalisation du dépistage de l'hépatite B au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse permet de tenir compte des primo infections guéries survenues en début de grossesse. Cependant, là encore, un tel événement reste rare.

Dans tous les cas de figure, l'importance de la recherche de l'Ag HBs au moment de l'accouchement doit être rappelée, si celle-ci n'a pu être réalisée avant.

---

<sup>6</sup> Cette enquête a porté sur un échantillon représentatif de 1 040 prescripteurs (dont 940 ont répondu, soit un taux de réponse de 90 %) constitué de manière aléatoire à partir des liquidations des 14 et 15 mai 2002 de l'ensemble des caisses des trois principaux régimes d'Assurance maladie d'Ile-de-France.



---

## **PERSPECTIVES**

---

Une meilleure connaissance des pratiques de dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse et de sérovaccination des nouveau nés de mères porteuses de l'Ag HBs à l'échelle nationale apparaît indispensable afin de produire des recommandations argumentées sur le moment de réalisation de la recherche de l'Ag HBs chez les femmes enceintes.

## CONCLUSIONS

---

En l'absence de consensus au sein du groupe de travail, les présentes conclusions résument les arguments en faveur des différents temps de réalisation du dépistage prénatal de l'hépatite B et rappellent certaines recommandations de mise en œuvre de ce dépistage.

Le dépistage maternel biologique de l'hépatite B a pour objectif principal de permettre une sérovaccination des nouveau nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B, afin de prévenir la transmission périnatale du VHB. L'instauration précoce, dans les 12 heures suivant l'accouchement, d'une prophylaxie associant l'injection d'immunoglobulines spécifiques anti HBs d'une part et la vaccination d'autre part chez le nouveau né de mère porteuse de l'Ag HBs permet de prévenir la transmission périnatale du VHB de façon efficace.

Le dépistage prénatal de l'hépatite B repose actuellement sur la recherche de l'Ag HBs à l'occasion de la 4<sup>e</sup> consultation prénatale c'est à dire au 6<sup>e</sup> mois de grossesse. L'argument majeur en faveur de ce terme de réalisation du dépistage est constitué par la proximité de cette période avec l'intervention éventuelle (c'est à dire la sérovaccination des nouveau-nés de mères porteuses de l'Ag HBs). Ce dépistage est ainsi découplé des sérologies de la toxoplasmose, de la rubéole, de la syphilis et du VIH, réalisées à l'occasion de la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale. Les quelques données actuellement disponibles sur les pratiques de dépistage prénatal de l'hépatite B suggèrent cependant que jusqu'à un quart des femmes enceintes échapperait à ce dépistage, sans qu'il soit possible de déterminer un lien éventuel avec le moment de la grossesse auquel ce dépistage est effectué.

Outre l'opportunité d'une prise en charge plus précoce de la femme enceinte infectée par le VHB et d'un dépistage de son entourage familial, des considérations pratiques pourraient donc justifier la réalisation de ce dépistage à l'occasion de la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale en même temps que les sérologies de la toxoplasmose, de la rubéole, du VIH et de la syphilis. Cette modification du moment de réalisation de la recherche de l'Ag HBs permettrait d'améliorer la couverture de ce dépistage, dès lors que l'hypothèse d'une inadéquation des pratiques actuelles de dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse serait vérifiée au niveau national. Dans ce cas, la recherche de l'Ag HBs pourra être répétée au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse chez certaines femmes considérées comme à risque élevé d'exposition (femmes ayant des comportements sexuels à risque pendant la grossesse, ayant un partenaire ou un conjoint provenant de zones de forte endémie, usagères de drogues par voie intraveineuse ou intra nasale).

Cependant, l'absence de données probantes et le manque de connaissances sur les pratiques actuelles de dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse et de sérovaccination des nouveau nés de mères porteuses de l'Ag HBs à l'échelle nationale ne permettent pas de formuler des recommandations concernant le moment de réalisation de la recherche de l'Ag HBs chez les femmes enceintes.

Une réévaluation formelle des modalités de réalisation du dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse pourrait donc être envisagée à l'issue de l'enquête ELFE en 2011. Elle pourrait aborder à nouveau la question du moment de proposition de la recherche de l'Ag HBs dès lors que la connaissance des pratiques de dépistage à l'échelle nationale aura été améliorée. Elle

pourrait également apprécier les éventuelles voies d'amélioration du dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse et de la prise en charge des nouveau nés de mères porteuses de l'Ag HBs. Cependant, si l'enquête ELFE permettra d'améliorer la connaissance des pratiques de dépistage et de sérovaccination des nouveau nés de mères porteuses de l'Ag HBs à l'échelle nationale, elle ne permettra pas de répondre directement à la question de l'efficacité et de l'efficience du moment de réalisation de la recherche de l'Ag HBs au cours de la grossesse. Seul un essai contrôlé randomisé comparant différents temps de réalisation de ce dépistage au cours de la grossesse en termes de taux de couverture et de taux de sérovaccination des nouveau nés de mères porteuses de l'Ag HBs pourrait apporter une réponse définitive à cette question. Cet essai pourra être utilement complété par une modélisation économique. En l'absence d'une telle étude, des méthodes de consensus formalisé pourraient être mises en œuvre.

Dans tous les cas, il convient dès à présent d'insister sur le fait que la recherche de l'Ag HBs au cours de la grossesse doit être l'occasion de délivrer un message de prévention vis à vis du risque d'hépatite B.

Par ailleurs, si cette recherche n'a pu être réalisée au cours de la grossesse, elle devra être effectuée au moment de l'accouchement afin de pouvoir mettre en œuvre la sérovaccination des nouveau nés de mères porteuses de l'Ag HBs selon les recommandations actuelles du Haut conseil de la santé publique.

## Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire

### Base de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus du thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau ci-dessous présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Pascal. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Type d'étude / Sujet		Période de recherche	Nb. de réf.
Termes utilisés			
<b>Recommandations</b>		Janv. 87 - Fév. 09	94
Etape 1	hepatitis B/congenital, embryology/de		
OU			
Etape 2	hepatitis B/ti,ab,de		
ET			
Etape 3	(congenital OU pregnan* OU mother* OU maternal OU fetomaternal OU feto maternal OU maternofetal OU materno fetal OU foetomaternal OU foeto maternal OU maternofetal OU materno foetal OU embryo* OU fetus OU fetal OU newborn* OU in utero OU antenatal OU prenatal)/ti,ab OU (pregnancy OU mothers OU pregnant women OU pregnancy complications OU maternal welfare OU maternal exposure OU disease transmission, vertical OU embryo OU fetus OU infant, newborn OU embryonic and fetal development OU fetal distress OU obstetrics OU gynecology OU neonatology OU perinatology)/de		
ET			
Etape 4	(guideline* OU recommendation*)/ti OU practice guidelines as topic OU guidelines as topic OU health planning guidelines OU (guideline OU practice guideline)/pt OU (consensus conference* OU consensus statement*)/ti,ab OU consensus development conferences as topic/de OU consensus development conferences, NIH as topic/de OU (consensus development conference OU consensus development conference, NIH OU technical report)/pt OU manuals as topic/de OU manual/ti		
<b>Programmes de santé publique</b>		Janv. 87 - Fév. 09	205
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 5	(program* OU campaign*)/ti OU (program evaluation OU public health OU health priorities OU health planning OU health planning guidelines OU health services research)/de		
<b>Meta-analyses / Revues systématiques</b>		Janv. 87 - Fév. 09	3
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 6	(metaanalys* OU meta-analysis OU meta analysis)/ti,ab OU meta-analysis as topic/de OU meta-analysis/pt OU (systematical review* OU systematic review*)/ti,ab		

Dépistage prénatal de l'hépatite B

<b>Dépistage</b>			
<b>Autres revues de la littérature</b>		Janv. 87 - Fév. 09	79
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 7	(screen* OU predict* OU detect*)/ti OU (prenatal test* OU antenatal test* OU prenatal exam* OU antenatal exam*)/ti,ab OU serolog*/ti OU ((antibod* OU immunoglobulin*) ET (blood OU serum))/ti OU (ultrasonograph* OU ultrasound)/ti,ab OU mass screening/de OU immunologic tests/de OU hematologic tests/de OU ultrasonography, prenatal/de OU hepatitis B surface antigens/blood/de OU hepatitis B/blood, microbiology, radiography, ultrasonography, radionuclide imaging/de OU antibodies, viral/blood, analysis/de		
ET			
Etape 8	review/ti OU review literature as topic/de OU review/pt		
<b>Essais cliniques</b>		Janv. 87 - Fév. 09	147
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7			
ET			
Etape 9	random*/ti OU randomized controlled trials as topic/de OU single-blind method/de OU double-blind method/de OU randomized controlled trial/pt OU random allocation/de OU cross-over studies/de OU clinical trials as topic/de OU controlled clinical trials as topic/de OU controlled clinical trial/pt OU multicenter studies as topic/de OU multicenter study/pt OU case control/ti,ab OU (case-control studies OU clinical trial OU comparative study)/pt		
<b>Etudes de cohorte</b>		Janv. 87 - Fév. 09	98
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7			
ET			
Etape 10	(cohort study OU cohort studies)/ti OU longitudinal studies/de OU follow-up studies/de OU cohort studies/de		
<b>Performances des tests</b>		Janv. 87 - Fév. 09	30
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7			
ET			
Etape 11	(sensitivity and specificity OU false negative reaction* OU false positive reaction* OU reproducibility of result* OU predictive value of test* OU quality control OU reference standard* OU observer variation)/de		
<b>Acceptabilité</b>		Janv. 87 - Fév. 09	27
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7			
ET			
Etape 12	(acceptability OU acceptance OU participation OU preference* OU choice* OU attitude* OU adhesion OU complian* OU cooper*)/ti,ab OU view/ti OU (patient participation OU consumer satisfaction OU patient acceptance of health care OU attitude to health OU refusal to participate OU mandatory programs OU voluntary programs OU informed consent OU emotions OU choice behavior)/de		
<b>Effets indésirables</b>		Janv. 87 - Fév. 09	56
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7			
ET			
Etape 13	(secur* OU safe* OU adverse effect* OU adverse event* OU iatrogen*)/ti,ab OU (risk assessment OU risk management OU safety management OU		

Dépistage prénatal de l'hépatite B

	adverse effects OU iatrogenic disease OU medical errors)/de		
<b>Diagnostique</b>			
<b>Autres revues de la littérature</b>		Janv. 87 - Fév. 09	29
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 14	diagnos*/ti OU (diagnostic techniques, obstetrical and gynecological OU hepatitis B/diagnosis, cerebrospinal fluid)/de		
ET			
Etape 8			
<b>Essais cliniques</b>		Janv. 87 - Fév. 09	9
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 14 ET Etape 9			
<b>Etudes de cohorte</b>		Janv. 87 - Fév. 09	9
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 14 ET Etape 10			
<b>Performances des tests</b>		Janv. 87 - Fév. 09	0
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 14 ET Etape 11			
<b>Acceptabilité</b>		Janv. 87 - Fév. 09	2
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 14 ET Etape 12			
<b>Effets indésirables</b>		Janv. 87 - Fév. 09	3
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 14 ET Etape 13			
<b>Traitement</b>			
<b>Autres revues de la littérature</b>		Janv. 87 - Fév. 09	87
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 15	management/ti OU (treatment* OU therap*)/ti,ab OU (fetal therapies OU treatment outcome OU postnatal care OU perinatal care OU drug therapy OU anti-infective agents OU hepatitis B/diet therapy, drug therapy, surgery, radiotherapy, rehabilitation)/de		
ET			
Etape 8			
<b>Essais cliniques</b>		Janv. 87 - Fév. 09	44
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 15 ET Etape 9			
<b>Etudes de cohorte</b>		Janv. 87 - Fév. 09	17
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 15 ET Etape 10			
<b>Acceptabilité</b>		Janv. 87 - Fév. 09	10
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 15 ET Etape 12			
<b>Effets indésirables</b>		Janv. 87 - Fév. 09	37
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 15 ET Etape 13			
<b>Epidémiologie</b>		Janv. 87 - Fév. 09	162
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 16	(epidemiol* OU incidence OU prevalence OU seroprevalence)/ti OU hepatitis		

Dépistage prénatal de l'hépatite B

	B/epidemiology/de		
<b>Histoire naturelle</b>		Janv. 87 - Fév. 09	141
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 17	(natural history OU surviv* OU life expectancy)/ti OU (disease progression OU life expectancy OU prognosis OU developmental disabilities OU hepatitis B/complications, physiopathology)/de		
<b>Prévention</b>		Janv. 87 - Fév. 09	193
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 18	(prevention/titre OU preventive medicine OU primary prevention OU hepatitis B/prevention and control)/de		
<b>Information</b>		Janv. 87 - Fév. 09	28
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 19	inform*/ti OU (counsel* OU communicat*)/ti,ab OU (communication OU comprehension OU physician-patient relations OU attitude of health personnel OU physician's role OU counseling OU professional-family relations OU professional-patient relations)/de		
<b>Aspects sociaux</b>		Janv. 87 - Fév. 09	12
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 20	(social disorder* OU social impairment* OU social group* OU social interaction* OU social contact* OU loneliness OU quality life OU absenteeism OU productivity OU disability OU disable*)/ti,ab OU QoL/ti OU (social environment OU social change OU social behavior disorders OU social behavior OU interpersonal relations OU family relations OU socialization OU social adjustment OU social isolation OU loneliness OU quality of life OU quality-adjusted life years OU activities of daily living OU sickness impact profile OU employment OU absenteeism OU work capacity evaluation OU occupations OU job satisfaction OU disability evaluation OU disabled persons OU social support OU self-help groups OU self care)/de		
<b>Aspects psychologiques</b>		Janv. 87 - Fév. 09	39
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 21	(psycholog* OU psychotherap* OU psychi*)/ti,ab OU (psychology OU psychotherapy OU psychology, applied OU mental health OU mental disorders OU behavioral disciplines and activities OU emotions OU choice behavior OU personal satisfaction OU adaptation, psychological OU patients/psychology OU parents/psychology OU pregnant women/psychology OU pregnancy/psychology OU pregnancy complications/psychology OU obstetrics/psychology OU gynecology/psychology OU hepatitis B/psychology)/de		
<b>Aspects éthiques</b>		Janv. 50 – Fév. 09	33
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 22	(ethic* OU moral* OU deontolog*)/ti,ab OU ethics/de		
		Janv. 87 -	

<b>Aspects économiques</b>		Fév. 09	119
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 23	(cost* OU economic* OU cost* illness OU burden* disease OU cost* effectiveness OU cost* effectiveness)/ti,ab OU (budgets OU costs and cost analysis OU economics, medical OU financing, government OU health care sector OU insurance, health OU social security OU pregnancy complications/economics OU obstetrics/economics OU gynecology/economics OU neonatology/economics OU gynecology/economics OU perinatology/economics OU hepatitis B/economics)/de		
<b>Publications francophones</b>		Janv. 87 – Fév. 09	136
Etape 24	hepatite B congenitale/ti,ab		
OU			
Etape 25	hepatite B/ti,ab		
ET			
Etape 26	(grossesse* OU enceinte* OU mere* OU maternel* OU foetomaternel* OU foeto maternel* OU materno foeta* OU maternofoeta* OU fetomaternel* OU feto maternel* OU materno feta* OU maternofeta* OU embryon* OU foetus OU foetal OU nouveau ne* OU in utero OU antenatal OU prenatal)/ti,ab		

ti : titre ; ab : résumé ; de : descripteur ; \* : troncature.

## Autres sources consultées

Bases (ou portails) de recommandations et de revues systématiques

Bibliothèque médicale Lemanissier  
 Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF  
 Centre for Reviews and Dissemination - CRD  
 CMA Infobase  
 Cochrane Library  
 GP Guidance Database  
 Guidelines Advisory Committee - GAC  
 Guidelines International Network - GIN  
 National Guideline Clearinghouse - NGC  
 Tripdatabase

Organismes nationaux

Académie Nationale de Médecine  
 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – AFSSAPS  
 Banque de données en santé publique - BDSP  
 Collège national des gynécologues et obstétriciens français - CNGOF  
 Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé - CCNE  
 Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques - CEDIT  
 Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques – DREES



Espace éthique - Assistance Publique Hopitaux de Paris  
Etablissement Français du Sang - EFS  
Expertise collective de l'INSERM  
Genethique - Fondation Jérôme Lejeune  
Institut de veille sanitaire - INVS  
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé - INPES  
Ministère de la santé  
Réseau Rodin - Ethique et santé  
Société française de médecine périnatale - SFMP  
Syndicat national des gynécologues et obstétriciens de France - SYNGOF

#### Organismes internationaux

Académie de Médecine foetomaternelle  
Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - AETMIS  
Agence santé publique du Canada  
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ  
American Academy of Pediatrics - AAP  
American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG  
Australia and New Zealand Horizon Scanning Network - ANZSHS  
Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center  
British Association of Sexual Health and HIV - BASHH  
British Committee for Standards in Haematology - BCSH  
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH  
Canadian Task Force on Preventive Health Care - CTFPHC  
Canadian Task Force on the Periodic Health Examination  
Centers for Disease Control and Prevention - CDC  
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE  
Centre for Clinical Effectiveness - CCE  
Clinical Knowledge Summaries - CKS  
Department of Health  
Eurosurveillance  
Eurotoxo  
EUVAC  
Guidelines and Protocols Advisory Committee- GPAC  
Health Protection Agency  
Health Technology Assessment Programme  
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES  
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI  
Medical Services Advisory Committee - MSAC  
National Health Service - NHS  
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE  
National Information Resource on Ethics and Human Genetics - GeorgeTown Univ.  
National Institutes of Health - NIH  
National Library for Health - NLH  
National Screening Committee - NSC

New Zealand Guidelines Group - NZGG  
New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA  
Organisation Mondiale de la Santé – OMS  
Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la Science et la Culture - UNESCO  
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG  
Santé et Services Sociaux Québec  
Santé Publique Canada  
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN  
Singapore Ministry of Health  
Société Canadienne de Pédiatrie  
Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada - SOGC  
US Preventive Services Task Force - USPTF  
Wessex Institute for Health Research and Development

## **Veille**

Une veille a été réalisée jusqu'en août 2009 sur les sites énumérés ci-dessus.

## Annexe 2. Éléments de réglementation

### L'encadrement réglementaire de la mise sur le marché des réactifs

La réglementation de la mise sur le marché des réactifs de dépistage de la toxoplasmose, de la rubéole et de l'hépatite B a connu des évolutions à la fin des années 1990 et au début des années 2000.

Avant le 7 décembre 2003, la mise sur le marché des réactifs destinés aux laboratoires d'analyses de biologie médicale était soumise à un enregistrement préalable auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Le 7 juin 2000, la directive européenne 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) est entrée en application (33). Le principe de cette directive est fondé sur l'obligation faite aux industriels de respecter des exigences essentielles de conception, de fabrication et de performances. Un industriel qui appose le marquage CE sur son dispositif garantit donc sa conformité aux exigences essentielles prévues dans la directive. Ce marquage CE permet ainsi l'harmonisation au sein de l'Union européenne des processus concourant à la mise sur le marché des DMDIV et leur libre circulation dans toute la communauté.

La directive européenne a été transposée en droit français par l'ordonnance n°2001-198 du 1<sup>er</sup> mars 2001 (34). Les décrets d'application n°2004-1 08 du 4 février 2004 (35) et n°2004-802 du 29 juillet 2004 (36) fixent les dispositions réglementaires des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et modifient le Code de la santé publique (articles R. 5221-1 à R. 5221-37 et D. 5221-38 à 5221-39 du Code de la santé publique). Une période transitoire a été instaurée entre juin 2000 et décembre 2005. Depuis le 7 décembre 2005, le marquage CE est requis pour tout réactif mis sur le marché en Europe.

Tout fabricant qui met, en son nom propre, des DMDIV sur le marché, est tenu de notifier à l'autorité compétente du pays dans lequel il a son siège social, les informations relatives au produit mis sur le marché. Les industriels n'ayant pas leur siège social dans l'Union européenne sont tenus de désigner un mandataire ayant son siège social dans un pays de l'Union, chargé à sa place de toutes les responsabilités incombant à un fabricant européen.

Pour un certain nombre de DMDIV considérés comme « sensibles » et énumérés dans l'annexe II de la directive (listes A et B), le fabricant atteste de la conformité de ses produits aux exigences essentielles après obtention d'un certificat de conformité émis par un organisme tiers, appelé organisme notifié, qu'il choisit dans un des états membres de l'Union. Les organismes notifiés sont désignés et surveillés par les autorités compétentes.

Les réactifs permettant la détection et la quantification de la rubéole et de la toxoplasmose figurent dans la liste B de l'annexe II de la directive 98/79/CE (33).

Pour les produits de la liste A de l'annexe II de la directive 98/79/CE (33), dont font partie les tests de dépistage de l'hépatite B, il existe des référentiels particuliers appelés Spécifications techniques communes (STC), et précisés par une décision de la Commission en date du 7 mai

2002 (37), permettant l'évaluation des performances par les fabricants avant la mise sur le marché d'un DMDIV. Ce référentiel fixe un niveau minimal de qualité exigible pour ces réactifs. Ainsi pour les tests de dépistage du VHB, les performances globales du nouveau dispositif doivent être au moins équivalentes à celles du dispositif reconnu. Il n'y a pas de critère quantitatif de performance pour les échantillons prélevés en phase de séroconversion. Les STC mentionnent que « *la sensibilité des tests durant la phase précoce de l'infection représente l'état de l'art* ». Ces critères sont évalués par comparaison avec un test marqué CE aux performances acceptables sur une population comparable à la population européenne à partir d'échantillons positifs représentatifs des différents stades de l'infection et des différents sous types ainsi que d'échantillons négatifs correspondant à la population cible du test (femmes enceintes dans le cas présent).

## Références bibliographiques

1. Décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal. Journal Officiel 1992;16 février.
2. Haute Autorité de Santé. Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
3. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Prévention de l'allo-immunisation rhésus-D foeto-maternelle. Recommandations pour la pratique clinique (texte court) 2005. <[http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/rpc\\_rhesus2005.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/rpc_rhesus2005.pdf)> [consulté le 30-8-2007].
4. Haute Autorité de Santé. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
5. Loi n° 2007-1787 du 20 décembre 2007 relative à la simplification du droit. Journal Officiel 2007;21 décembre.
6. Circulaire DGS/SD5C/DHOS/E 2 n°2004-532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B. Bulletin Officiel 2004;2004/48.
7. Arrêté du 25 novembre 2004 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale. Journal Officiel 2004;30 novembre:20339.
8. Denis F, Ranger-Rogez S, Tabaste JL, Soulié JC, Goudeau A. Virus de l'hépatite B. In: Denis F, ed. Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. Montrouge: John Libbey Eurotext; 1999. p. 85-103.
9. Broue P. Hépatite B et grossesse. In: Berrebi A, Assouline C, Rolland M, ed. Maladies infectieuses courantes à transmission materno-foetale. Paris: Doin; 2000. p. 65-86.
10. Antona D. L'hépatite B en France : aspects épidémiologiques et stratégie vaccinale. 24<sup>e</sup> Journées nationales de formation continue en hépato-gastro-entérologie, Paris, 18-19 mars 2006.
11. Denis F, Tabaste JL, Ranger-Roger S. Prévalence de l'AgHBs chez 21 476 femmes enceintes. Enquête de 12 CHU français. Bull Epidémiol Hebdo 1994;(12):53-4.
12. Institut de veille sanitaire. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice: INVS; 2007.
13. Institut de veille sanitaire, Antona D, Letort MJ, le Strat Y, Pioche C, Delarocque-Astagneau E, *et al.* Surveillance des hépatites B aiguës par la déclaration obligatoire, France, 2004-2006. Bull Epidémiol Hebdo 2007;(51-52):425-8.
14. Institut de veille sanitaire. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. Bull Epidémiol Hebdo 2009;(16-17).
15. Denis F, Ranger-Rogez S, Alain S, Mounier M, Debrock C, Wagner A, *et al.* Screening of

pregnant women for hepatitis B markers in a French Provincial University Hospital (Limoges) during 15 years. *Eur J Epidemiol* 2004;19(10):973-8.

16. Chabrol D, Monestier M, Sentenac C, Perez MC, Bacquet D, Baris B. Le dépistage de l'hépatite B chez la femme enceinte 2004. <<http://www.auvergne.assurance-maladie.fr/>> .

17. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal screening tests. College statement 2008. <<http://www.ranzcog.edu.au/publications/statements/C-obs3.pdf>> [consulté le 9-6-2009].

18. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Recommandation nationale relative aux soins prénatals : une base pour un itinéraire clinique de suivi des grossesses. KCE reports 6B 2004. <[http://www.kce.fgov.be/index\\_en.aspx?ID=0&S\\_GREF=5222&CREF=4027](http://www.kce.fgov.be/index_en.aspx?ID=0&S_GREF=5222&CREF=4027)> [consulté le 7-3-2008].

19. Agence de la santé publique du Canada. Femmes enceintes. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement 2008. <[http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti\\_2006/pdf/605\\_Femmesenceintes.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf/605_Femmesenceintes.pdf)> [consulté le 9-6-2009].

20. Cowan SA, Bagdonaite J, Qureshi K. Universal hepatitis B screening of pregnant women in Denmark ascertains substantial additional infections: results from the first five months. *Euro Surveill* 2006;11(23).

21. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection: a brief evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force 2004. <<http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/hepbscr/hepbup.pdf>> [consulté le 9-6-2009].

22. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection.

Recommendation statement 2004. <<http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/hepbscr/hepbbrs.htm>> [consulté le 9-6-2009].

23. Advisory Committee on Immunization Practices, Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, *et al.* A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-16):1-23.

24. Kirkham C, Harris S, Grzybowski S. Evidence-based prenatal care: part II. Third-trimester care and prevention of infectious diseases. *Am Fam Phys* 2005;71(8):1555-60.

25. Bonanni P. Report on working group 1: Albania, Andorra, Canada, France, Italy, Moldova, Portugal, Poland, Romania and Spain. *Vaccine* 1998;16 Suppl:S58-60.

26. Grosheide PM, Klokman-Houweling JM, Conyn-van Spaendonck MAE. Programme for preventing perinatal hepatitis B infection through screening of pregnant women and immunisation of infants of infected mothers in The Netherlands, 1989-92. *BMJ* 1995;311(7014):1200-2.

27. Iwarson S. Report from working group 3 (the Czech Republic, Denmark, Finland, Norway, the Netherlands, Slovakia, Sweden and the UK). *Vaccine* 1998;16 Suppl:S63-4.

28. National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. This guideline partially updates and replaces NICE clinical guideline 6. NICE clinical guideline 62. London: NICE; 2008.

29. Office fédéral de la santé publique. Recommandations pour la prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B.

Complément aux «Directives et recommandations n° 2: recommandations pour la vaccination contre l'hépatite B» (remplace l'annexe 2 de l'ancien Supplément II). Berne: OFSP; 2007.

30. Langer B, Caneva MP, Schlaeder G. La surveillance prénatale de routine en Europe : comparaison de l'expérience de 9 services de gynéco-obstétrique situés dans 8 pays différents. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997;26(4):358-66.

31. Galula G, Buffet C, Robba L, Poissonnet M. Assessment of prescription practices for serological tests for viral hepatitis B and C in the Greater Parisian area in 2002. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30(4):517-24.

32. Pic P, Dubois F, Pierre F, Barin F, Goudeau A. Dépistage de l'hépatite B : meilleure efficacité au huitième mois de grossesse plutôt qu'au sixième mois. *Presse Med* 1996;25(25):1169.

33. Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Journal Officiel des Communautés Européennes 1998;L331:1-37.

34. Ordonnance n° 2001-198 du 1er mars 2001 relative à la transposition de la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. *Journal Officiel* 2001;3 mars:3392-4.

35. Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et modifiant le code de la santé publique. *Journal Officiel* 2004;6 février:2577-86.

36. Décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code. *Journal Officiel* 2004;8 août.

37. Décision de la Commission du 7 mai 2002 portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. *Journal Officiel des Communautés Européennes* 2002;L131:17-30.

## Participants

### L'équipe

Ce travail a été coordonné dans le service évaluation économique et santé publique par le Dr Olivier SCEMAMA et par Mme Célia PESSEL, sous la direction de Mme Catherine RUMEAU-PICHON.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Mme Mireille CECCHIN, documentaliste et Mme Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été réalisé par Mme Aurore TATTOU.

### Sociétés savantes, associations professionnelles et institutions

Les sociétés savantes, associations professionnelles et institutions suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Afssaps
- Agence de la biomédecine
- Association des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
- Association des épidémiologistes de langue française, Adelf
- Association nationale des sages femmes enseignantes françaises, ANSEF
- Centre national de référence de la toxoplasmose
- Centre national de référence en hématologie périnatale
- Collectif interassociatif autour de la naissance, Ciane
- Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales
- Collège français d'échographie fœtale
- Collège national des généralistes enseignants, CNGE
- Collège national des gynécologues obstétriciens français, CNGOF
- Collège national des sages femmes, CNSF
- Comité consultatif national d'éthique des sciences de la vie et de la santé
- Etablissement français du sang
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale
- Institut national de la transfusion sanguine
- Institut de veille sanitaire, InVS
- Société française de biologie clinique
- Société française de documentation et de recherche en médecine générale, SFDMRG
- Société française de pédiatrie
- Société française de biologie clinique
- Société française de santé publique



## Groupe de travail

Dr Alain Berrebi, Gynécologie Obstétrique, Toulouse

Dr Christine Binquet, Santé Publique et Médecine Sociale, Dijon

Pr Bruno Carbonne, Gynécologie Obstétrique, Paris

Dr Véronique Cayol, Gynécologie Obstétrique, Paris

Dr Paul Cesbron, Gynécologie Obstétrique, Creil

Dr Natacha Charlier-Bret, Biologie, Afssaps, Saint-Denis

Dr Suzanne Dat, Gynécologie, Toulouse

Dr Antoine Fily, Pédiatrie, Lille

Dr Véronique Goulet, Santé Publique, InVS, Saint-Maurice

Dr Liliane Grangeot-Keros, Pharmacie Biologie, Clamart

Dr Xavier Hernandorena, Pédiatrie, Bayonne

Dr Yves Lequeux, Médecine Générale, Saint-Père-en-Rets

Dr Michel Lévêque, Médecine Générale, Thann

Pr Laurent Mandelbrot, Gynécologie Obstétrique, Colombes

Mme Christine Morin, Sage femme, Bordeaux

Dr Isabelle Parent du Chatelet, Epidémiologie, InVS, Saint-Maurice

Pr Hervé Pelloux, Parasitologie Mycologie, Grenoble

Mme Geneviève Peresse, Sage femme, Echirolles

Pr François Peyron, Parasitologie, Lyon

Pr Rachid Salmi, Santé Publique, Bordeaux

Pr Claude Sureau, Gynécologie, Neuilly-sur-Seine

Pr François Thépot, Biologie, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Dr Philippe Thulliez, Biologie Médicale, Paris

Mme Cécile Vaugelade, Afssaps, Saint-Denis

Pr Isabelle Villena, Parasitologie

Mycologie, Reims

N.B : Il s'agit d'une liste provisoire dans l'attente de l'accord de l'ensemble des membres du Groupe de travail.

## Groupe de lecture

Dr Ancelle Thierry, Parasitologie, Paris  
Dr Aubin Isabelle, Médecine Générale, Soisy-sous-Montmorency  
Mme Bazin-Rouil Laetitia, Sage-femme de PMI, Wagnies  
Pr Belgy Marie-Thérèse, Parasitologie, Toulouse  
Pr Bessières Marie-Hélène, Parasitologie, Toulouse  
Dr Boutet Gérard, Gynécologie, La Rochelle  
Dr Branger Bernard, Epidémiologie, Pédiatrie, Nantes  
Pr Brezin Antoine, Ophtalmologie, Paris  
Pr Candolfi Ermanno, Parasitologie, Strasbourg  
Mme Censier Catherine, Sage Femme, Plomelin  
Dr Charlier-Woerther Caroline, Pathologie Infectieuse, Paris  
Dr Chevallier Catherine, Gynécologie, Cagnes-sur-Mer  
Dr Chitrit Yvon, Gynecologie Obstétrique, Pairs  
Dr De Reilhac Pia, Gynécologie, Nantes  
Dr D'ercole Claude, Obstétrique, Marseille  
Pr Derouin Francis, Parasitologie, Paris  
Mme Desbois Stéphanie, Sage Femme, Dole  
Mme Doyen Claude, Sage-Femme, Strasbourg  
Dr Fontanges Marianne, gynécologie obstétrique, échographie Bruges Bordeaux  
Dr Fries Nicolas, Gynécologie-obstétrique, échographie, Montpellier  
Dr Garcia-Méric Patricia, Néonatalogie, Marseille

Dr Garin Jean-François, Parasitologie, Paris  
Dr Kaminski Monique, Epidémiologie, Villejuif  
Dr Khosnood Babak, Epidémiologie, Villejuif  
Dr Kieffer François, Pédiatrie, Paris  
Pr Goffinet François, Gynécologie Obstétrique, Paris  
Dr Imbert Patrick, Médecine Générale, Vizille  
Dr Kuhn Anne-Françoise, Biologie Médicale, CNAM-TS, Paris  
Pr Lebon Pierre, Virologie, Paris  
Dr Legoaziou Marie-France, Médecine Générale, Lyon  
Dr Leruez-Ville Marianne, Virologie, Paris  
Dr Letombe Brigitte, Gynécologie, Lille  
Dr Mirlesse Véronique, Echographie, Paris  
Pr Morand Patrice, Virologie, Grenoble  
Dr Multon Olivier, Gynécologie Obstétrique, Saint-Herblain  
Dr Pagniez Isabelle, Gynécologie Obstétrique, Lille  
Mme Phan Emmanuelle, Collectif Interassociatif Autour de la Naissance, CIANE  
Dr Rouland Véronique, Pédiatrie Néonatalogie, Lille  
Pr Rozenberg Flore, Virologie, Paris  
Mme Seror Valérie, Economie, Marseille  
Mme Thouvenin Dominique, Professeur de droit, Paris - Rennes  
Dr Wallon Martine, Parasitologie, Lyon

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des personnes ayant participé aux groupes de travail et de lecture.

CONFIDENTIEL