

ÉTUDE

10 JUIN 1998

STRATÉGIE DE DÉPISTAGE DE L'HÉPATITE C EN POPULATION GÉNÉRALE DANS LES CENTRES D'EXAMENS DE SANTÉ

Intérêt comparé d'un questionnaire et de l'ALAT

J. STEINMETZ¹, B. FOURNIER¹, J.P. GIORDANELLA², R. GUÉGEN¹, F. DUBOIS³,
J.F. MEYER⁴, J.M. LEMASSON⁵, R. DIDELOT⁶, H. ALLEMAND²

En France, on estime entre 500 000 et 650 000 le nombre de personnes qui sont ou qui ont été infectées par le VHC [1, 2]. Ces constatations posent donc la question du dépistage de l'hépatite C, d'autant qu'un traitement efficace peut être proposé, au moins à certains malades [3]. Cependant seul un dépistage ciblé paraît envisageable.

L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité d'un questionnaire portant sur les facteurs de risque de contamination par le VHC par rapport à la mesure de l'ALAT (alanine aminotransférase) pour sélectionner les sujets pouvant bénéficier d'un dépistage de l'hépatite C, et de déterminer la meilleure stratégie de dépistage dans les Centres d'Examens de Santé (CES) afin de cibler les groupes dans lesquels une recherche sérologique est utile.

POPULATION ET METHODES

L'étude a porté sur un échantillon de 19 843 assurés sociaux ou ayants droit, hommes et femmes, âgés de 19 à 69 ans inclus, volontaires à un examen de santé réalisé dans quarante Centres d'exams de Santé entre le 1^{er} mars et le 1^{er} juillet 1996 et pris en charge par les Caisses Primaires d'Assurance Maladie.

Un questionnaire portant sur les facteurs possibles de contamination par le VHC a été rempli par les consultants et validé par un médecin. Ces questions concernaient : les antécédents de transfusion sanguine avant 1991, les antécédents d'intervention chirurgicale importante avec transfusion sanguine possible ou certaine, les antécédents d'exploration invasive (endoscopie digestive), la présence de tatouages, les antécédents de consommation de drogues par voie intraveineuse, les antécédents de séjour en Afrique, en Asie ou dans d'autres pays en développement pendant plus de 3 mois, la transmission intrafamiliale : conjoint, père, mère, enfants, frères ou sœurs (vivant dans le même foyer) souffrant d'hépatite C, et pour les femmes, les antécédents d'interruption volontaire de grossesse. Une réponse positive à l'une des questions déclenchait la recherche des anticorps anti-VHC.

L'activité enzymatique de l'ALAT a été mesurée systématiquement. Des normes N (moyenne +2 écart types), conformes aux recommandations de la Direction Générale de la Santé concernant la détermination du seuil d'exclusion du don du sang en 1988, ont été calculées en fonction du sexe, de l'âge et de la méthode. Une valeur supérieure ou égale à 1,2 N était le deuxième critère de sélection déclenchant la recherche des anticorps anti-VHC.

La recherche des anticorps anti-VHC a été réalisée par deux méthodes ELISA parmi celles enregistrées par l'Agence du Médicament. En cas de tests ELISA discordants ou faiblement positifs, un contrôle était demandé sur un nouveau prélèvement pour la réalisation de 2 tests ELISA et d'un test de validation RIBA.

Ont été exclus, au vu des résultats de sérologie ou de données précises (traitement par interféron ou suivi médical spécialisé), les sujets ayant une hépatite C connue.

RESULTATS

Valeur prédictive positive de chaque critère de sélection

Sur 19 843 consultants, 9 266 (4 628 hommes et 4 638 femmes) ont été inclus dans l'étude en raison de leur valeur d'ALAT élevée et/ou de la présence d'une réponse positive au questionnaire et, dans cet échantillon, 119 sujets (68 hommes et 51 femmes) se sont révélés sérologiquement positifs.

En ce qui concerne la population masculine, 659 sujets ont été sélectionnés sur la valeur de l'ALAT, que les réponses au questionnaire soient positives ou négatives, et 34 sont VHC positif, soit une valeur prédictive positive (VPP) de ce critère égale à 5,2 % (tabl. 1). Par ailleurs, le questionnaire positif quelle que soit la valeur de l'ALAT a sélectionné 4 270 hommes et 59 séropositifs. La VPP du questionnaire est égale à 1,4 %.

L'association des deux critères, ALAT élevée et questionnaire positif, a permis de trouver sur 301 sujets sélectionnés seulement, 25 sujets positifs et présente donc une VPP de 8,3 % (tabl. 1).

Dans l'échantillon de 4 638 femmes (tabl. 1), les VPP de chaque critère de sélection sont plus faibles que précédemment avec une différence entre hommes et femmes non significative.

Tableau 1. - Répartition des sérologies anti-VHC positives par rapport au nombre de sujets dépistés (VPP en %) en fonction des critères de sélection

a. HOMMES	ALAT ≥ 1,2 N	ALAT < 1,2 N	Total
Questionnaire positif	25/301 (8,3 %)	34/3969 (0,9 %)	59/4270 (1,4 %)
Questionnaire négatif	9/358 (2,5 %)		
Total	34/659 (5,2 %)		68/4628 (1,5 %)
b. FEMMES	ALAT ≥ 1,2 N	ALAT < 1,2 N	Total
Questionnaire positif	13/220 (5,9 %)	32/4106 (0,8 %)	45/4326 (1,0 %)
Questionnaire négatif	6/312 (1,9 %)		
Total	19/532 (3,6 %)		51/4638 (1,1 %)

Comparaison des sensibilités des critères de sélection

La sérologie anti-VHC n'a pas été réalisée sur l'ensemble de la population, avec ou sans facteur de risque. Aussi la sensibilité et la spécificité de l'activité ALAT élevée ou du questionnaire ne peuvent être évaluées sur l'ensemble de la population. Cependant la sensibilité de l'ALAT comme test de dépistage vis-à-vis des anticorps anti-VHC a été comparée à celle du questionnaire complet puis à la sensibilité de chaque question à l'intérieur de la sous-population testée. Le questionnaire complet est plus sensible que l'ALAT chez les hommes et chez les femmes ($p < 0,001$). Chez les hommes, chaque question prise indépendamment est moins sensible que l'ALAT. Ainsi l'item « tatouage » permet de repérer 20 cas positifs alors que l'ALAT en repère 34. Chez les femmes par contre, l'item « transfusion avant 1991 » permet de repérer 19 cas positifs, autant que le critère biologique. Les items « antécédents de chirurgie » (18 cas positifs), « antécédents d'interruption volontaire de grossesse » (13 cas positifs) et « antécédents d'exploration invasive (endoscopie digestive) » (10 cas positifs) ont des sensibilités non différentes de celle de l'ALAT ($p = 0,85, 0,22$ et $0,6$ respectivement).

Hierarchie des questions associées à la séropositivité anti-VHC

Afin de diminuer le nombre de dépistages déclenchés par le questionnaire tout en conservant une efficacité suffisante, plusieurs méthodes statistiques ont été mises en œuvre.

Les questions ont été tout d'abord classées par ordre décroissant de leur VPP. La consommation avouée de drogue par voie intraveineuse se détache comme étant le facteur de risque le plus prédictif avec une VPP de 27,8 % chez les hommes (15,4 % chez les femmes). Vient ensuite la présence d'une pathologie dans la parenté (VPP = 3,7 % et 5,4 % respectivement), résultat qu'il faut interpréter en tenant compte du faible nombre de cas : 3 cas positifs pour les hommes et 5 cas positifs pour les femmes. Puis viennent les antécédents de tatouage tant chez les hommes que chez les femmes (VPP = 2,8 % et 1,9 %) et les antécédents de transfusion avant 1991 (VPP = 2,2 % et 1,9 %).

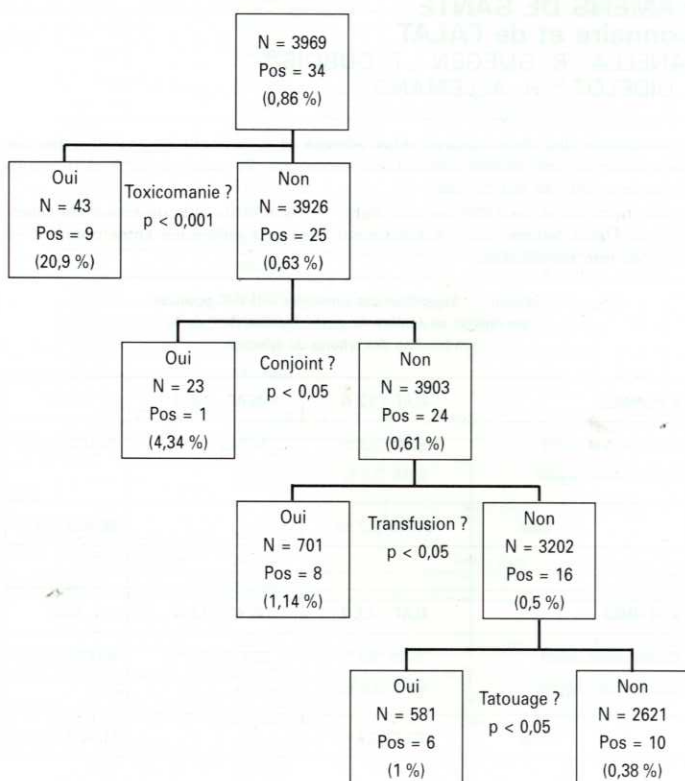
1. Centre Technique d'Appui et de Formation des CES, Vandœuvre-lès-Nancy
2. Département Santé Publique - Echelon National du Service Médical, CNAMTS, Paris
3. IRSA, la Riche
4. Laboratoire du Centre d'Examens de Santé, Saint-Brieuc
5. Laboratoire du Centre d'Examens de Santé, Poitiers
6. Centre d'Examens de Santé "Doria", Marseille

Une analyse de segmentation a ensuite été réalisée dans le sous-groupe de sujets non dépistés par le critère ALAT. Cette arborescence classe les items du questionnaire par ordre décroissant de significativité (fig. 1). Le premier niveau de l'arborescence fait ressortir la question concernant les antécédents de toxicomanie : la proportion de cas anti-VHC positifs atteint 20,9 % parmi ceux qui déclarent avoir utilisé des drogues par voie intraveineuse contre 0,63 % parmi ceux qui déclarent le contraire. La question concernant la présence d'une hépatite C chez le conjoint vient en deuxième niveau puis la transfusion de sang et en dernier lieu, la question concernant les tatouages. Au-delà du quatrième niveau de la hiérarchie, les dichotomies ne sont plus significatives.

Ainsi, les quatre questions concernant la consommation de drogue, l'existence de la pathologie chez le conjoint, les antécédents de transfusion sanguine et la présence de tatouage permettent de repérer 24 sujets anti-VHC positifs parmi les 34 cas repérés dans le sous-groupe des sujets ayant une ALAT < 1,2 N.

Les résultats de l'analyse de segmentation réalisée chez les femmes ayant une ALAT < 1,2 N font ressortir les mêmes items.

Figure 1. - Hiérarchie des questions associées à la séropositivité anti-VHC : résultats de l'analyse de segmentation (hommes avec ALAT < 1,2 N)



Stratégie de dépistage de l'hépatite C

Au vu de ces résultats, la stratégie de dépistage de l'hépatite C peut être basée en premier niveau sur les valeurs d'ALAT supérieures ou égales à la limite à 1,2 N selon l'âge et le sexe : dans ce cas, 6 % des consultants sont sélectionnés et 4,45 % sont séropositifs (tabl. 2).

En deuxième niveau, parmi les sujets avec ALAT < 1,2 N, un questionnaire à 4 questions sélectionne 13,3 % consultants supplémentaires (1,8 % sont séropositifs).

Ainsi, dix-neuf pour cent des consultants de 16 à 69 ans seraient concernés avec un rapport nombre de résultats positifs / nombre de dosages réalisés de l'ordre de 1/39.

Tableau 2. - Stratégie de dépistage à deux niveaux dans une population générale de 16 à 69 ans

	Nombre de sujets dépistés		Nombre de séropositifs	
ALAT ≥ 1,2 N	1 191	6 %	53	4,45 %
	659 H + 532 F		34 H + 19 F	
ALAT < 1,2 N et questionnaire positif :	2 645	13,3 %	47	1,8 %
Toxicomanie, transfusion avant 1991, tatouage, parent atteint	1348 H + 1297 F		24 H + 23 F	
Ensemble	3 836	19,3 %	100	2,6 %
	2007 H + 1829 F		58 H + 42 F	

DISCUSSION

En raison de sa prévalence et de sa gravité qui réside dans le risque d'évolution vers la cirrhose et l'hépatocarcinome, l'hépatite C pose un réel problème de santé publique. Le dépistage de cette pathologie se fait par la recherche des anticorps contre le virus par des tests ELISA. La présence d'anticorps anti-VHC permet d'affirmer l'existence d'un contact avec le VHC mais ne préjuge pas du caractère évolutif de l'infection, les anticorps pouvant persister après la guérison. Seule la recherche de l'ARN du virus par PCR permet d'affirmer la virémie. Une enquête antérieure réalisée dans les CES de 4 régions de France sur une population de 20 à 59 ans a montré une séroprévalence anti-VHC de 1,15 %, variant selon les régions : 1,04 % en Ile-de-France, 1,82 % en P.A.C.A., 1,01 % en Lorraine et 0,72 % en région Centre [1, 2]. Actuellement, cette séroprévalence semble plus basse [4].

Un dépistage ciblé est seul envisageable car il est médicalement et économiquement difficile de préconiser un dépistage systématique. La population cible est celle des adultes, sachant que les enfants non hémophiles sont rarement touchés par le VHC et que la transmission mère-enfant est exceptionnelle.

Même si 40 à 60 % des patients ont, soit à un moment donné, soit de façon permanente, des transaminases inférieures aux limites physiologiques, un dépistage orienté par l'élévation de l'activité sérique de l'alanine aminotransférase (ALAT) est pertinent et évite l'écueil du dépistage de sujets anti-VHC positifs-non virémiques [5]. L'intérêt de cette stratégie est confirmé dans ce travail.

L'intérêt d'un questionnaire portant sur certains facteurs de risque pour orienter le dépistage réside dans son coût faible par rapport à la mesure de l'activité ALAT. En outre, il peut être répété aussi souvent que nécessaire par tous les systèmes de soin et serait utilisable dans le cas de dépistage de masse. Cependant, il doit être limité pour ne pas entraîner un dépistage sur un nombre trop important de consultants et la fiabilité des renseignements collectés sans contrôle peut parfois être mise en doute.

Les recommandations de la conférence de consensus [6] et les conclusions de l'étude réalisée en collaboration avec le RNSP se limitent à deux facteurs de risque : toxicomanie intraveineuse et transfusion sanguine avant 1991. L'enquête nationale présentée ici a retenu deux autres facteurs de risque : les tatouages et l'hépatite dans la parenté. Que l'on considère l'ALAT comme un facteur de sélection de premier niveau dans une stratégie adaptée aux CES ou comme un facteur de risque au même titre que ceux évoqués dans le questionnaire, les quatre items les plus discriminants sont toujours les mêmes.

CONCLUSION

L'association ALAT élevée et questionnaire basé sur 4 questions : « toxicomanie par voie intraveineuse », « tatouage », « transfusion avant 1991 », « parenté atteinte » semble être la meilleure stratégie, pour sélectionner les consultants de 16 à 69 ans pouvant bénéficier d'une sérologie de VHC dans les CES. Dans le cas où la mesure de l'ALAT n'est pas disponible, les mêmes items du questionnaire restent les plus discriminants. Ces conclusions devraient être utilisées pour réaliser un dépistage ciblé, efficace, à un moindre coût et en accord avec les recommandations émises par la conférence de consensus.

BIBLIOGRAPHIE

- Desenclos J.C., Dubois F., Couturier E., Pillonel J., Roudot-Thoraval F., Guignard E., Brunet J.B., Drucker J. - Estimation du nombre de sujets infectés par le VHC en France, 1994-1995. Bull Epidemiol Hebdo 1996 ; 5 : 22-3.
- Dubois F., Desenclos J.C., Mariotte N., Goudeau A. and the Collaborative study group. - Hepatitis C in a french population-based survey, 1994 : seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution and risk factors. Hepatology 1997 ; 25 : 1490-6.
- Marcellin P., Benhamou J.P. - Treatment of chronique viral hepatitis. Clin Gastroenterol 1994 ; 8 : 233-53.
- Pagnon X. et al. - Dépistage systématique non sélectif de l'hépatite C dans la population de l'Est de la France. Présentation orale, Xe Colloque des Centres d'Examens de Santé, Poitiers, 16-17 janvier 1997.
- Desenclos J.C., Dubois F., Mariotte N., Goudeau A. - Analyse des stratégies de dépistage orienté de l'infection par le virus de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 20, S25-S32.
- Conférence de Consensus. Hépatite C : dépistage et traitement. Paris : 16-17 janvier 1997. Rev Praticien 1997 ; 11 (368) : 17-21.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les CES qui ont participé à ce travail en réalisant le recrutement des sujets et le recueil des données.