



**HAL**  
open science

# Rupture de suivi des personnes infectées par le virus de l'hépatite C : facteurs de risque et évolution

Hélène van Elslande

► **To cite this version:**

Hélène van Elslande. Rupture de suivi des personnes infectées par le virus de l'hépatite C : facteurs de risque et évolution. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01598260

**HAL Id: dumas-01598260**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01598260>**

Submitted on 29 Sep 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

**ANNEE 2017**

# **THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

Hélène VAN ELSLANDE

NEE LE 19/03/1986 A VERNON

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 SEPTEMBRE 2017

**Rupture de suivi des personnes infectées par le virus de  
l'hépatite C : facteurs de risque et évolution.**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé LEVESQUE

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Ghassan RIACHI



**ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Benoit VEBER**

**Professeur Pascal JOLY**

**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>sumombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfán <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne

Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion

M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

## **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## **II - PHARMACIE**

### **PROFESSEURS**

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique



## MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

## PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

**PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

**ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Sandrine **DAHYOT**

Bactériologie

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**

Biochimie

Mme Hanane **GASMI**

Galénique

Mme Caroline **LAUGEL**

Chimie organique

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Comment leur dire que soigner, ça ne s'apprend pas le stylo sur la page mais les yeux sur les lèvres et les doigts sur la peau et la bouche à l'oreille et mon corps sur ton corps.

Comment leur dire que soigner, c'est comme vivre, ça n'attend pas qu'on ait appris, ça se fait tout de suite.

Comment leur dire que soigner s'apprend avec les autres - tous les autres : ceux qu'on admire, ceux qu'on déteste, ceux qui nous font vomir et ceux qui nous attirent, celles et ceux qui nous font peur et nous maltraitent, ceux qui nous entourent et ceux qui nous sont hostiles, nos amis nos ennemis, nos frères nos sœurs, ceux qui sont assis là autour de nous et que nous ne connaissons pas, et qui ont tous quelque chose à nous dire si seulement nous voulions tendre un peu l'oreille, si seulement nous voulions bien les toucher du doigt.

*Les Trois Médecins, Martin Winckler*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Hervé Levesque, Président de jury

Vous me faites l'honneur de présider cette soutenance, je vous remercie infiniment.

Merci d'avoir apporté votre soutien dans mes choix professionnels, et lors de circonstances personnelles difficiles, j'apprécie votre Humanité.

J'ai toujours admiré votre sens clinique, la Médecine Interne est une belle spécialité.



A Madame le Professeur Véronique Merle

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance

A Monsieur le Docteur Manuel Etienne

Pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail

Pour la grande qualité de vos enseignements cliniques et théoriques

Pour le profond respect que j'ai pour votre spécialité

Et votre manière d'être auprès des patients

Pour votre aide précieuse

Et les bons moments vécus ensemble,

Je vous remercie

A Monsieur le Docteur Alexandre Baguet,

Pour la qualité de votre enseignement clinique,

Pour votre écoute, votre disponibilité auprès des internes,

Pour les bons moments partagés et ceux qui viendront,

Merci de votre investissement, vos projets auxquels vous m'associez,

Merci de votre confiance.

A Monsieur le Docteur Ghassan Riachi

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse, j'espère avoir répondu à vos attentes.

Travailler ensemble a été un grand honneur pour moi et un plaisir.

Merci de cet accompagnement et de votre disponibilité à mon égard.

J'ai toujours admiré votre investissement et votre engagement auprès des patients, ainsi que vos efforts d'éducation thérapeutique.

J'ai un profond respect pour vous, et j'espère m'inspirer de votre enseignement pour fonder des alliances thérapeutiques de qualité.

L'avenir nous réserve certainement de beaux projets ensemble.

A toutes les personnes qui ont contribué à ce travail,

Je remercie vivement tous les médecins généralistes contactés pour avoir pris le temps de répondre à mes questions au beau milieu de leur consultation.

Merci au Dr Xavier Odoux, de l'Unité Sanitaire de la maison d'arrêt de Rouen pour avoir pris le temps de rechercher les dossiers d'anciens patients et de m'avoir expliqué la prise en charge des hépatites en contexte pénitentiaire.

Un grand merci à Anthony Gallego, technicien d'études cliniques dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU, qui a contribué avec sérieux et efficacité au recueil de données. Merci pour votre disponibilité, et bonne route dans vos projets actuels

Je ne remercierai jamais assez André Gillibert, interne de biostatistique, qui s'est chargé de l'analyse statistique de ce travail. Il a montré un investissement complet et désintéressé, une analyse de grande qualité.

Merci aux secrétaires et archivistes du CHU qui m'ont facilité l'accès aux dossiers

Merci à Gaëlle, infirmière d'éducation thérapeutique pour son investissement.

A mes maîtres,

Mesdames les Dr Terry, Parrad, Chapuzet, pour leur soutien dans mes débuts

Aux Dr Le Besnerais, Girszyn, félicitations.

Au Dr Jean-Marc Kerleau, l'équipe de Médecine Interne de Dieppe, pour les bons moments passés ensemble

Au Dr Jean Philippe Rigaud pour sa bienveillance

A toute l'équipe d'addictologie du CHU, merci de votre accueil, je souhaite que la route ensemble soit longue et enrichissante.

Au Dr Gorla, au Pr Ducrotté, à tout le service d'hépatogastroentérologie pour la qualité des enseignements

Au Dr Protais, à l'équipe de l'unité Jean Pierre Pot pour leur initiation au monde psychiatrique

Au Pr Déchelotte et l'équipe de Nutrition, c'est un bonheur de passer ce dernier semestre à vos côtés

A mon Homme, qui donne à ma vie ses couleurs chatoyantes

A ma fille, Anouchka, qui me rappelle le sens des priorités

A mon père, médecin passionné, humaniste, engagé, qui n'est sûrement pas étranger à mon orientation... Un modèle, que j'essaierai de suivre.

A ma mère, pour son soutien infailible, son sourire et sa tendresse, sa philosophie, son amour.

A mes frères et sœurs, mes neveux et nièces, famille nombreuse, famille heureuse !

A ma belle famille, merci de m'avoir accueillie à bras ouverts,

A Jocelyne, Isabelle, Synclaire, les amis de AIDES devenus si proches, une amitié précieuse.

A Julia, désolée de ne pas avoir féminisé ce texte, mais c'est lourd en français !

A Mo, mon amie de toujours

Aux Lou, Fanny, Alice, Tif, Céline, Oliv, les belles personnes qui font de beaux médecins

Aux copines de la Torchette, un cocktail détonant de joie de vivre

A Marianne, Flo, Lucile, les psy au grand cœur

A l'association AIDES, où j'ai appris mon métier

## ABREVIATIONS

AAD : Antiviraux d'Action Directe	HGE : Hépatogastro-Entérologie
AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie	IDE : Infirmier Diplômé d'Etat
ALAT : Alanine amino-transférase	InVS : Institut de Veille Sanitaire
ARN : Acide Ribonucleique	IRM : Imagerie par Resonance Magnétique
ASAT : Aspartate amino-transférase	IV : Intraveineux
AVC : Accident Vasculaire Cérébral	MT : Médecin Traitant
BCG : Vaccin Bilié de Calmette et Guérin	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues	OR : <i>Odds Ratio</i>
CeGIDD : Centre Gratuit d'Information, Dépistage et Diagnostic	PASS : Permanence d'Accès aux Soins de Santé
CHC : Carcinome Hépatocellulaire	PCR : <i>Polymerase Chain Reaction</i>
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire	PDV : Perdu De Vue
CMUc : Couverture Maladie Universelle Complémentaire	RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
COREVIH : Coordination Régionale de lutte contre le VIH	RDV : Rendez-vous
CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie	RVS : Réponse Virologique Soutenue
CV : Charge Virale	TDM : Tomodensitométrie
DSM : <i>Diagnostic and Statistical Manual</i>	TP : Taux de Prothrombine
ETP : Education Thérapeutique du Patient	TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique
GGT : Gamma-Glutamyl-Transpeptidase	TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés
HAS : Haute Autorité de Santé	UD : Usager de Drogue
	VHA : Virus de l'Hépatite A
	VHB : Virus de l'Hépatite B
	VHC : Virus de l'Hépatite C
	VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine



# PLAN

I. Introduction.....	p. 27
I.1. Hépatites.....	29
I.2. Virus de l'hépatite C (VHC).....	29
I.2.1. Définition.....	29
I.2.2. Modes de transmission.....	29
I.2.3. Diagnostic.....	31
I.2.4. Epidémiologie .....	31
I.2.5. Modalités de traitement.....	33
I.2.6. Morbi-mortalité.....	35
I.3. Addictions et VHC.....	39
I.3.1. Définition de l'addiction.....	39
I.3.2. Epidémiologie spécifique du VHC chez les usagers de drogue.....	41
I.3.3. Morbi-mortalité chez les patients addicts.....	43
I.3.4. Risque de réinfection.....	45
I.4 La rupture de suivi .....	45
I.4.1. Suivi préconisé de l'hépatite C.....	45
I.4.2. Rupture de suivi de l'hépatite C dans la littérature .....	47
I.4.3. Rupture de suivi dans l'infection par le VIH.....	51
I.4.4. Adhésion aux soins .....	53
I.4.5. Stigmatisation et difficultés sociales.....	55
I.5. Populations spécifiques.....	57
I.5.1 Coinfection par le VIH.....	57
I.5.2. Problématique du VHC en milieu carcéral.....	57
I.5.3. VHC et comorbidité psychiatrique.....	59
II. Objectifs.....	61
III. Patients et méthode.....	61
III.1. Inclusion des cas et des témoins.....	61
III.2. Recueil de données.....	63
III.3. L'appel au médecin traitant.....	65
III.4. Analyse statistique.....	67

IV. Résultats.....	69
IV.1. Diagramme de flux.....	69
IV.2. Caractéristiques des cas.....	69
IV.2.1. Caractéristiques sociodémographiques.....	69
IV.2.2. Comorbidités.....	73
IV.2.3. Caractéristiques de la maladie.....	73
IV.2.4. Prise en charge.....	77
IV.3. Comparaison des cas et des témoins : analyse uni et bivariée.....	77
IV.3.1. Précision statistique.....	77
IV.3.2. Caractéristiques sociodémographiques.....	79
IV.3.3. Comorbidités.....	81
IV.3.4. Caractéristiques de la maladie.....	83
IV.3.5. Prise en charge.....	85
IV.4. Analyse multivariée.....	85
IV.5. Devenir des perdus de vue .....	87
IV.6. Les patients coinfectés VIH/VHC.....	89
V. Discussion.....	91
V.1. Discussion des principaux résultats.....	91
V.2. Limites de l'étude.....	101
V.3. Perspectives : optimisation de l'offre de soins.....	103
V.3.1. Prévention primaire : l'information du public.....	103
V.3.2. Prévention secondaire : le dépistage.....	105
V.3.3. Accès au traitement.....	109
V.3.4. Prévention tertiaire .....	111
V.3.5. Adhésion aux soins .....	115
V.3.6. Prise en charge des troubles liés aux substances psychoactives...117	
V.3.7. Vers une prise en charge globale .....	119
VI. Conclusion.....	121
VII. Bibliographie.....	123
VIII. Annexe .....	129



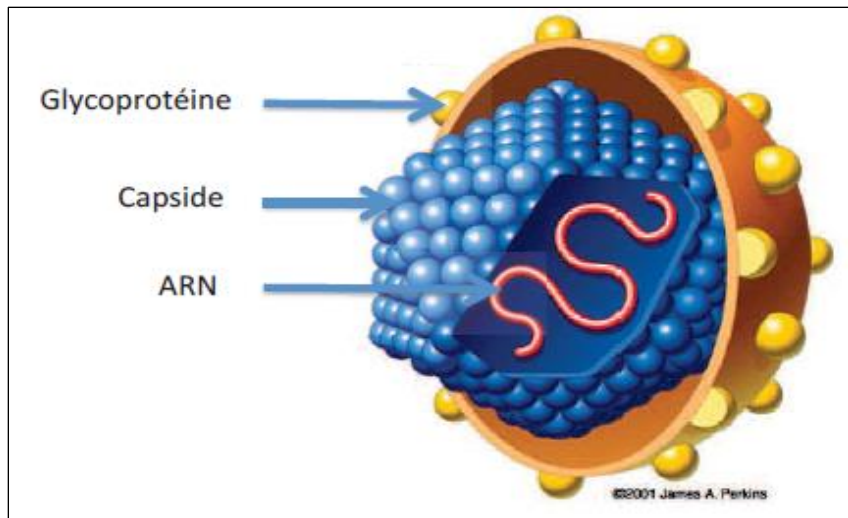
## I. INTRODUCTION

L'hépatite C est une maladie hépatique et une maladie virale transmissible. Elle constitue un réel problème de santé publique en raison de la gravité potentielle de cette infection (risque de complications de type cirrhose, carcinome hépatocellulaire), du nombre de personnes touchées et du coût engendré par leur prise en charge.

Jusqu'en 2014, les traitements antiviraux reposaient sur une bithérapie par interféron pegylé et ribavirine, partiellement efficace, associée à de nombreux effets secondaires, ce qui pouvaient constituer un frein à l'adhésion thérapeutique. L'arrivée des Antiviraux à Action Directe (AAD) marque une grande évolution dans la prise en charge des patients : ils permettent d'éradiquer le virus chez plus de 95% des sujets infectés<sup>1</sup>, diminuant ainsi le risque de décès par cirrhose ou cancer hépatique. La durée de traitement est réduite et ils sont associés à un meilleur profil de tolérance.

L'accès au traitement est désormais universel en France. Dans ce contexte, la société française d'hépatologie a pour objectif la fin de l'épidémie d'hépatite C en 2020. Or, nous constatons qu'une proportion non négligeable de patients interrompent le suivi, sont « perdus de vue ». Outre le risque individuel d'évoluer vers les complications de l'hépatite C, alors que nous savons que le suivi spécialisé permet d'améliorer l'espérance de vie<sup>2</sup>, il existe un risque collectif de persistance de l'épidémie.

Dans ces conditions, il est primordial de s'intéresser au sort des sujets diagnostiqués qui échappent au système de soins. Y a-t-il un profil, des facteurs de risque ? Que sont-ils devenus, leur médecin généraliste en sait-il plus ? Nous nous sommes intéressés à cette problématique.



*Figure 1 : Structure du Virus de l'hépatite C*

## I.1. Hépatites

L'hépatite est une inflammation des cellules du foie, qui peut être causée par différents facteurs, comme les virus. On distingue l'hépatite aiguë, survenant au moment du contact de l'organisme avec le virus, de l'hépatite chronique, définie par une persistance du virus au-delà de six mois. Les virus B, C, D et E peuvent être responsables d'hépatite chronique.

La manifestation clinique la plus fréquente d'une hépatite C chronique est l'asthénie. Il existe des manifestations extra-hépatiques : douleurs articulaires, lésions cutanées, symptômes anxio-dépressifs... L'inflammation chronique du foie aboutit à une fibrose, caractérisée par une altération de son fonctionnement. Au stade extrême, la cirrhose est associée à une hypertension portale responsable d'ascite, d'hémorragie digestive et à un risque de Carcinome Hépato-Cellulaire (CHC).

## I.2. Virus de l'hépatite C

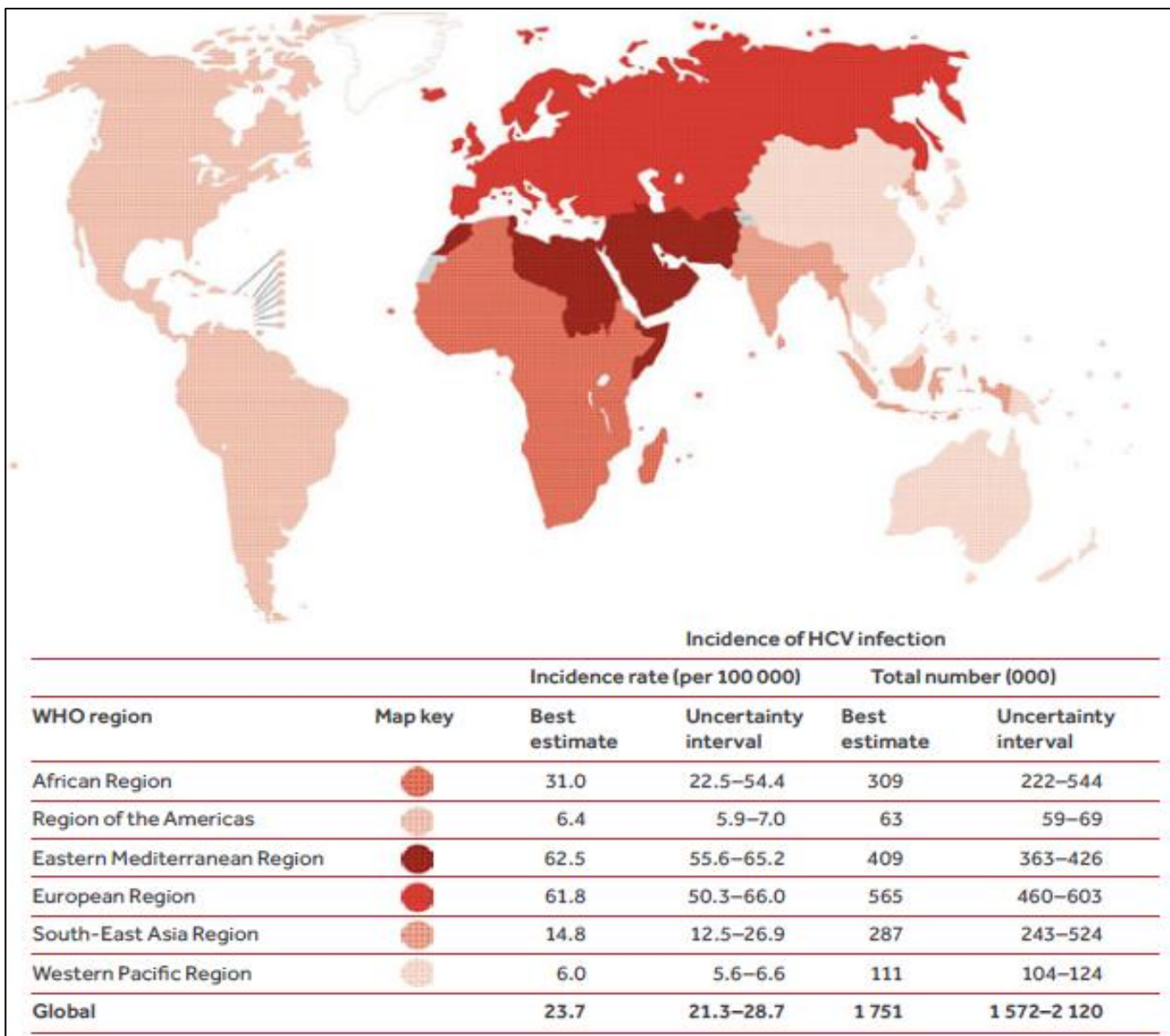
### I.2.1 Définition

Le Virus de l'Hépatite C (VHC) a été mis en évidence en 1989. Il appartient à la famille des *flaviviridae* et au genre *hepacivirus*. Il existe six génotypes majeurs et plusieurs dizaines de sous-types. Il est constitué d'une enveloppe lipidique avec les glycoprotéines E1 et E2, d'une capsidie protéique et d'une molécule d'ARN simple brin. (*Figure 1*)

### I.2.2 Modes de transmission

Le VHC se transmet par le sang contaminé, soit par contact direct, soit par l'intermédiaire d'un objet contaminé. Les modes de transmission les plus fréquents sont :

- Partage de matériel d'injection ou de sniff lors d'usage de drogues
- Réutilisation ou mauvaise stérilisation de matériel médical
- Transfusion de sang ou de produits sanguins n'ayant pas fait l'objet de dépistage
- Transmission lors de rapports sexuels, ou de la mère au fœtus in utero.



*Figure 2 : Incidence de l'infection par le VHC dans le monde en 2015<sup>3</sup>*

### I.2.3 Diagnostic

Le diagnostic de l'hépatite virale se fait par la recherche d'anticorps dans le sang. Le sang veineux est majoritairement utilisé, mais la recherche peut également se faire sur sang capillaire. Si la recherche d'anticorps est positive, on complète la prise de sang par une PCR pour mettre en évidence l'ARN viral. En cas de négativité de la PCR, on conclue que le sujet est débarrassé du virus (soit spontanément, soit après traitement antiviral). Si la PCR est positive, on quantifie le virus et procède au géotypage.

Ensuite, il est recommandé d'utiliser les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique : mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® ou test sanguin (FibroTest, FibroMètre, Hépascore). Le FibroScan® (élastographie impulsionnelle) est un examen qui se déroule comme une échographie, le résultat est immédiat.

### I.2.4 Epidémiologie

Dans le monde, 71 millions de personnes sont atteintes de manière chronique par l'hépatite C<sup>3</sup>. L'OMS évoquait 1,34 millions de morts imputables au VHC en 2015, un chiffre comparable à la mortalité induite par la tuberculose, mais plus que celle liée au VIH<sup>3</sup>. Les nouvelles infections sont estimées à 1,75 millions de personnes en 2015<sup>3</sup>.

En France, on estime la prévalence des anticorps contre le virus de l'hépatite C chez les adultes à 0,86 % (IC95% [0,66-1,10])<sup>4</sup>. L'incidence a fortement diminué en France ces deux dernières décennies. L'estimation de séroprévalence est supérieure dans la classe d'âge 40-49 ans, puis dans la classe 30-39, et enfin chez les 50-59 ans<sup>4</sup>.

Les personnes nées dans les pays de forte endémie représentent une part importante des malades. L'estimation la plus élevée du taux de prévalence des anticorps anti-VHC était observée pour les personnes nées au Moyen-Orient : 11,28% (IC95% [1,90-45,45]) et l'estimation la plus faible : 0,69% (IC95% [0,49-0,96]), est retrouvée chez les personnes nées en Europe<sup>4</sup>.

La littérature nous indique que la prévalence de l'hépatite C est sensiblement plus élevée en cas de précarité sociale : chez les bénéficiaires de la CMUc, l'estimation du taux de prévalence des anticorps anti-VHC est de 2,65% (IC95% [2,23 -3,15]) alors qu'elle est 0,76% (IC95% [0,56 -1,03]) chez les non bénéficiaires<sup>4</sup>.





L'estimation du taux de prévalence est nettement plus élevée chez les personnes qui ont utilisé des drogues par voie intraveineuse (IV) au moins une fois dans leur vie (55,48% versus 0,64%), chez celles qui ont utilisé des drogues par voie nasale (8,93% versus 0,63%) qui ont été transfusées avant 1992 (3,60% versus 0,63%) et celles qui ont vécu au moins un épisode d'incarcération (7,12% versus 0,77%)<sup>4</sup>.

L'enquête réalisée chez les bénéficiaires de la sécurité sociale a permis d'évaluer à 56% le taux de sujets ayant une séropositivité confirmée vis à vis du VHC et connaissant leur statut. Les personnes avec antécédent d'usage de drogues semblent mieux dépistées puisque 94% connaissent cette séropositivité versus 72% chez les personnes transfusées et 28% chez les sujets n'ayant ni consommé de drogues ni été transfusés<sup>4</sup>.

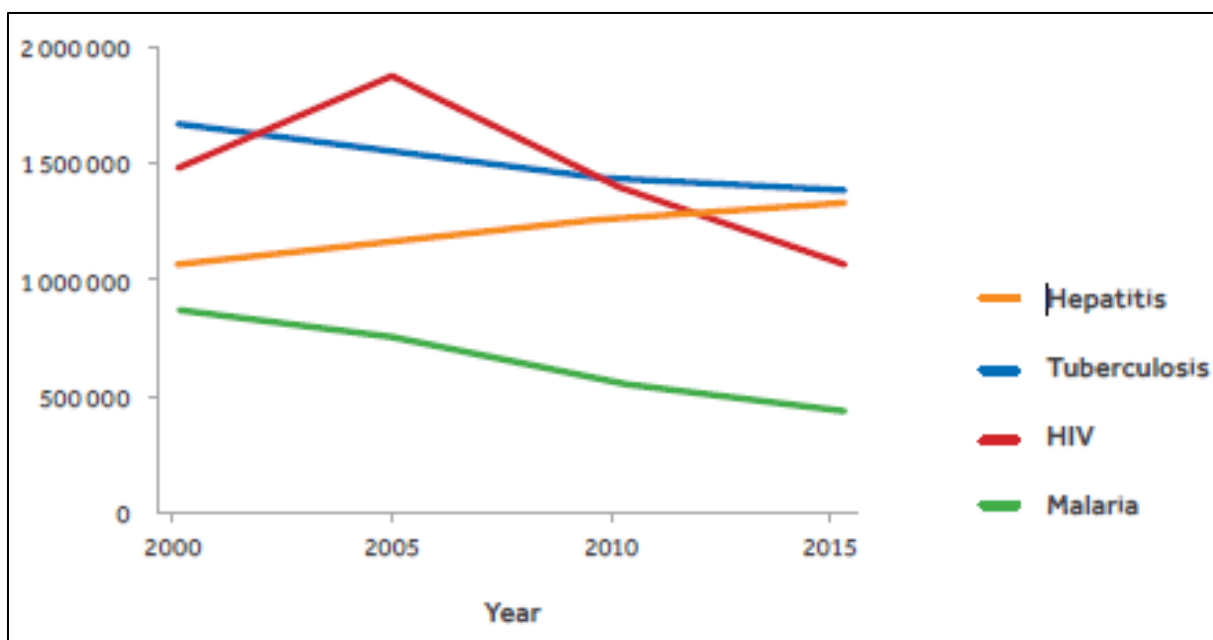
#### I.2.5. Modalités de Traitement

Avant 2014, le traitement antiviral consistait en une bithérapie par interféron pégylé et ribavirine pour tous les génotypes, associée à une antiprotéase (bocéprevir, telaprevir) pour le génotype 1. Depuis 2014, les patients peuvent être traités par les nouveaux agents antiviraux directs, qui agissent en trois sites différents sur les enzymes de réplication du VHC : les inhibiteurs de protéase NS3/4A, les inhibiteurs du complexe de réplication NS5A et des inhibiteurs de la polymérase NS5B.

Nous disposons désormais de molécules qui, en association, permettent d'obtenir en 12 semaines (parfois 8 ou 24 semaines) une éradication virale chez plus de 95% des patients<sup>1</sup>. Les schémas thérapeutiques sont différents selon le virus (génotype, profil de résistance), le degré de fibrose et les comorbidités.

Ces traitements sont administrés par voie orale en un ou deux comprimés par jour, sans effets indésirables majeurs.

Les recommandations thérapeutiques, ainsi que les indications et les modalités de remboursement du traitement ont régulièrement évoluées en France, jusqu'à l'accès universel au traitement obtenu en mai 2016. Les dernières recommandations<sup>5</sup> de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) en mars 2017 simplifient la stratégie thérapeutique en privilégiant les traitements pangénotypiques, de courte durée, sans ribavirine, en une prise par jour, avec peu d'interactions médicamenteuses.



*Figure 3 : Mortalité annuelle imputable aux hépatites, au VIH, à la tuberculose et au paludisme entre 2000 et 2015 dans le monde.*

Le but du traitement est la guérison virologique (ARN du VHC indétectable) 12 semaines après la fin du traitement. Cette guérison est généralement associée à une lente régression des lésions hépatiques et une amélioration clinique chez les malades sans cirrhose. Chez les patients avec cirrhose, même si le risque de survenue d'une décompensation (insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale) disparaît, le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire persiste.

Tous les médecins ne peuvent pas prescrire les AAD : les seuls médecins autorisés à le faire sont les médecins hépato-gastro-entérologues, infectiologues et internistes exerçant en milieu hospitalier. Jusqu'au mois d'avril 2017, chaque nouveau patient traité devait être présenté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Désormais, seuls les cas les plus difficiles (échec de l'AAD, cirrhose grave, co-infection...) doivent être présentés.

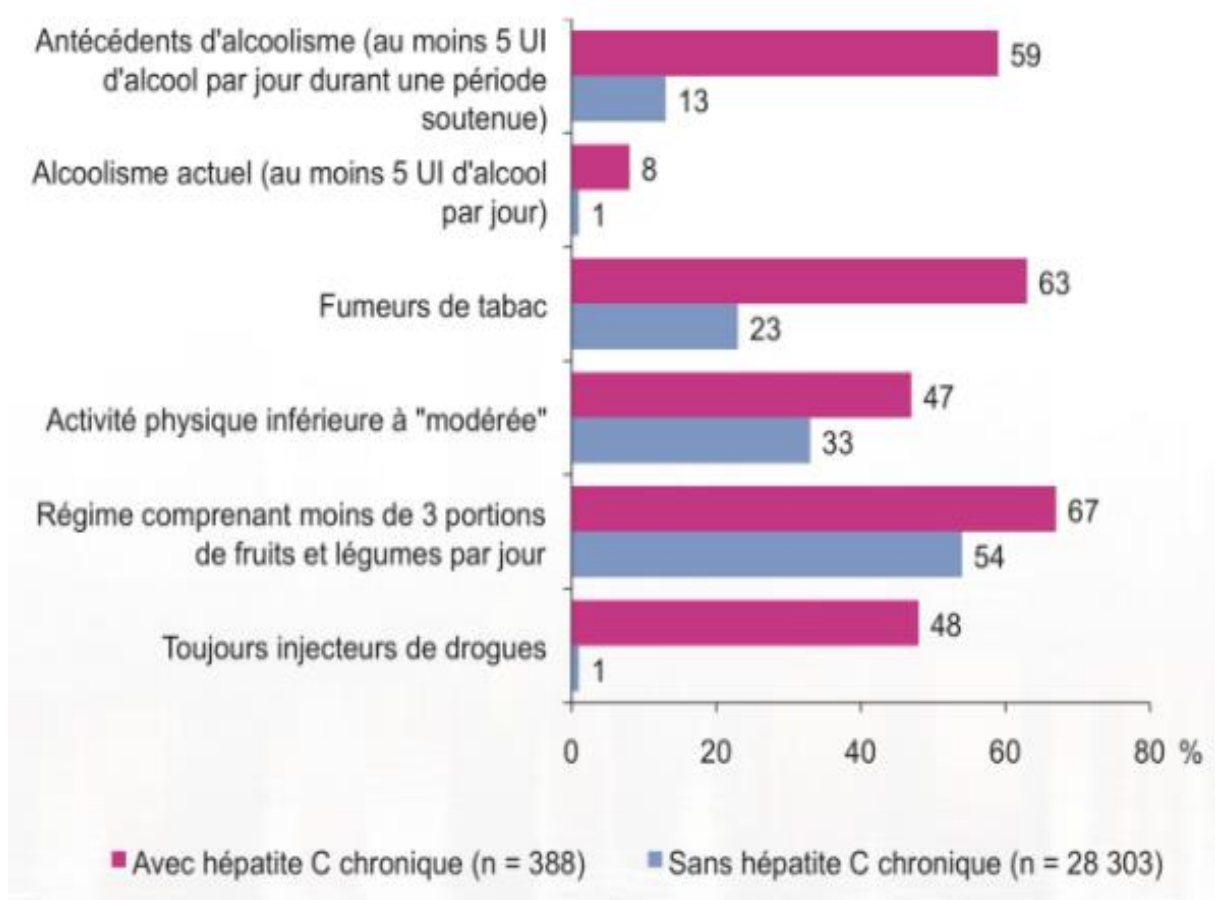
Le prix des traitements a été renégocié par le Ministère de la Santé en France, il est désormais inférieur à 28.700 € par patient<sup>6</sup> pour une séquence complète.

#### 1.2.6. Morbi-mortalité

Dans le monde, l'OMS recense plus de décès imputables aux hépatites virales qu'au VIH, tuberculose ou paludisme<sup>3</sup> (*figure 3*). Contrairement aux autres pathologies, la mortalité est en augmentation.

En France, une analyse des certificats de décès en 2011 dénombrait 2646 décès imputables au VHC<sup>7</sup>. En 2006-2007, 15% des patients participant à l'enquête InVS étaient diagnostiqués à un stade avancé de la maladie : une cirrhose non décompensée était présente dans 11% des cas, une cirrhose décompensée dans 2% des cas et un carcinome hépatocellulaire dans 2% des cas<sup>8</sup>.

D'après une étude publiée dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire<sup>9</sup>, la prévalence hospitalière de l'hépatite C chronique était estimée à 0,44% sur la période 2004-2011. Un quart des patients présentaient une complication du VHC. Une cirrhose était diagnostiquée chez 24.3% des patients, et un CHC chez 5.9%. Les hommes avaient plus fréquemment une survenue de complication que les femmes (cirrhose : 30,4% vs 23,2% ;  $p < 0,001$  ; CHC : 5,1% vs 2,7% ;  $p < 0,001$ ).



*Figure 4 : Comportements à risque chez les patients avec hépatite C chronique<sup>11</sup>*

La mortalité globale était estimée à 13,1%, elle s'élevait en cas d'alcoolodépendance. Cette mortalité était encore plus grande chez les patients cirrhotiques (30,8% vs 7,0% ;  $p < 0,001$ ) et en présence de carcinome hépatocellulaire (1% vs 7,0% ;  $p < 0,001$ ). Les facteurs de risque de mortalité associés au VHC étaient le sexe masculin, la résidence hors Île-de-France, l'hospitalisation à domicile, l'âge supérieur à 50 ans, ainsi que les diagnostics d'alcoolodépendance, de carcinome hépatocellulaire, de co-infection VIH et de lymphome non hodgkinien<sup>9</sup>.

Une étude écossaise<sup>10</sup> s'intéressait à la morbi-mortalité chez les patients anciennement atteints d'une hépatite C ayant eu une réponse virologique soutenue, et en particulier le devenir des patients sans fibrose, qui ne sont en général pas suivis au long cours. Ce travail porte sur 1215 patients suivis entre 1996 et 2007, traités, suivis pendant 5,3 ans après la fin du traitement. Le taux d'hospitalisation pour complication hépatique et le taux de mortalité de cause hépatique étaient significativement moindres chez les patients ayant obtenu une Réponse Virologique Soutenue (RVS) (Hazard ratio 0,22). En revanche, le taux d'hospitalisation pour cause hépatique était supérieur à la population générale.

Le ratio standardisé de morbidité était de 5.9 (IC95% : 4.5-8.0) chez les patients non cirrhotiques après RVS, il s'élevait à 10.5 (IC 95% 8.7-12.9) si l'on incluait tous les patients RVS, et à 53.2 (IC95%: 49.4-57.2) chez les patients sans RVS. Une élévation considérable a aussi été notée chez les patients qui ont spontanément guéri du VHC, avec un ratio standardisé de morbidité à 26.8 (IC 95%: 25.3-28.3). Les auteurs expliquent cette hausse de morbi-mortalité par l'exposition majorée aux facteurs hépatotoxiques dans la population hépatite C.

La *figure 4* illustre bien le mode de vie plus à risque chez les patients infectés par l'hépatite C.



L'hépatite C est une maladie grave : une large cohorte Taiwanaise<sup>12</sup> objective une surmortalité chez les patients avec hépatite C. Les patients avec sérologie positive et PCR positive avaient une surmortalité (30,1% à 18 ans de suivi) par rapport à la population avec une sérologie négative (12,4%), et par rapport aux patients avec sérologie positive mais PCR négative (12,8%) (spontanément guéris, mais partageant sûrement les mêmes facteurs de risque). Cette surmortalité significative ( $p < 0,01$ ) était liée à la fois à des causes hépatiques et extra-hépatiques (pathologie cardiovasculaires, cancers de l'œsophage, de la prostate, de la thyroïde.)

### I.3. Addictions et VHC

#### I.3.1. Définition de l'addiction

Selon le DSM-V<sup>13</sup>, l'addiction se définit comme un mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets
4. Craving ou une envie intense de consommer le produit
5. Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
6. Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit



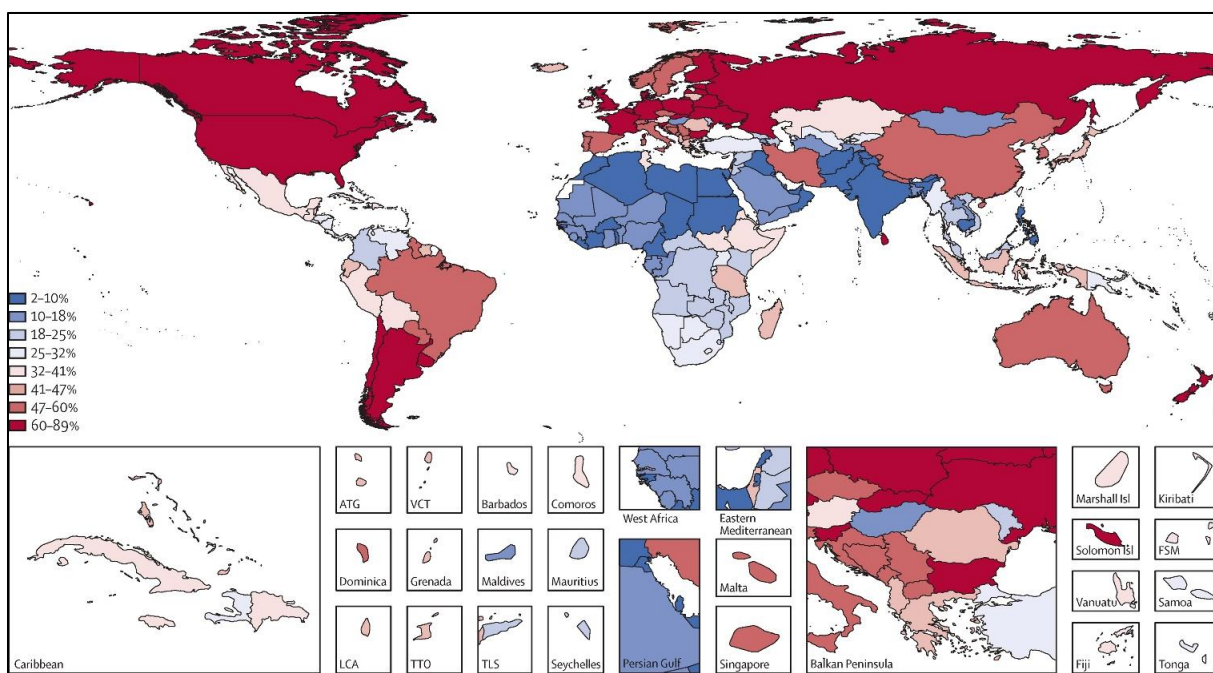


Figure 5 : Proportion d'hépatite C attribuable à l'injection de drogue par pays, 2013<sup>67</sup>

7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit

8. Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux

9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance

10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :

a. besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré

b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit

11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

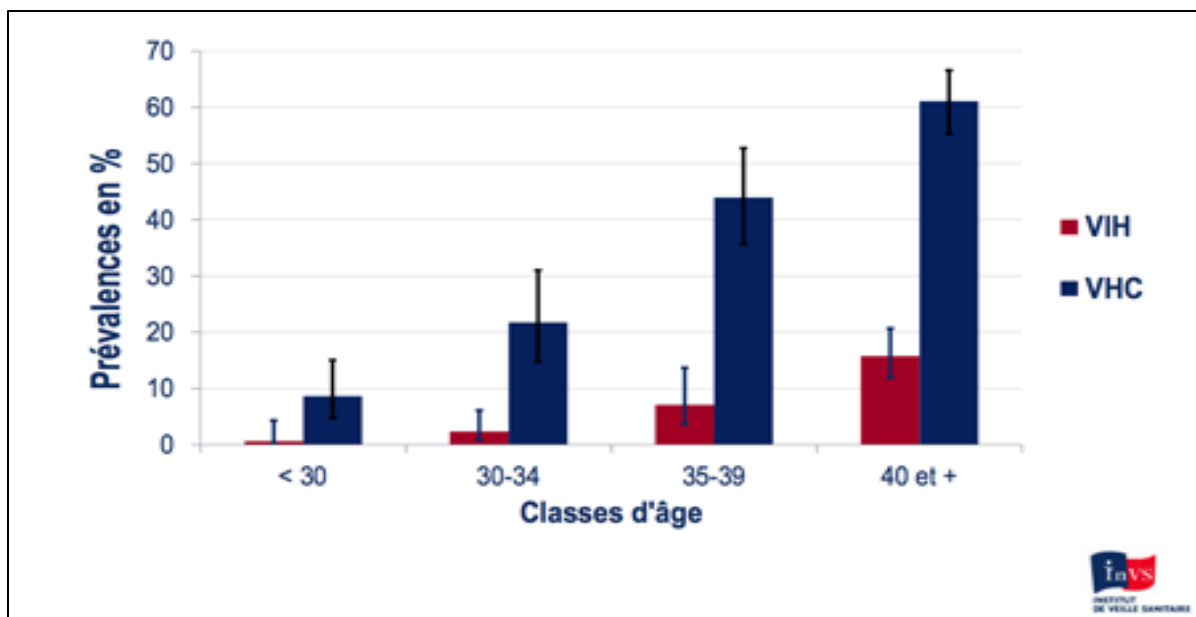
a. syndrome de sevrage du produit caractérisé

b. le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

- Présence de 2 à 3 critères : ADDICTION LÉGÈRE
- Présence de 4 à 5 critères : ADDICTION MODÉRÉE
- Présence de 6 critères ou plus : ADDICTION SÉVÈRE

### I.3.2. Epidémiologie spécifique du VHC chez les usagers de drogue

Les pratiques liées à l'usage de drogue (sniff, injection) représentent le principal réservoir du VHC dans le monde. On estimait à 16 millions (11 à 21 millions) le nombre de personnes qui injectent des drogues à travers le monde en 2007<sup>14</sup>. Selon une revue de la littérature sur 77 pays, la séroprévalence du VHC chez les usagers de drogue (UD) varie entre 60 et 80% dans 26 pays, et s'élève à plus de 80% dans 12 pays. Les taux de prévalence les plus importants étaient décrits en Europe de l'Est, Asie de l'Est et du Sud Est<sup>15</sup>.



*Fig. 6 : prévalence par classe d'âge du VIH et VHC chez les usagers de drogue, Coquelicot 2011.*

Des études portant sur le délai avant l'infection par le VHC ont démontré une incidence plus élevée dans les premières années d'injection<sup>16</sup>.

En Europe de l'Ouest, si la prévalence du VIH a tendance à diminuer dans la majorité des pays chez les UD, la prévalence du VHC reste de plus de 50% (sur une moyenne de 49 pays en 2007)<sup>17</sup>, rappelons que le VHC est 10 fois plus transmissible que le VIH<sup>18</sup>. En France, la première cause de contamination par le VHC demeure le partage du matériel contaminé entre les usagers de drogues. Selon l'étude Coquelicot, en 2004, la prévalence du VHC parmi les UD est de 59,8 % et s'élève à 72,5 % chez les usagers de crack.

L'enquête Coquelicot<sup>19</sup> en 2011 portait sur 1.568 personnes UD (qui ont injecté ou sniffé au moins une fois dans leur vie) recrutées dans des structures spécialisées (CSAPA, CAARUD, centre d'hébergement, structures associatives) de cinq agglomérations et deux départements de France métropolitaine. L'échantillon comportait 79% d'hommes, d'âge moyen de 39 ans. 79% ne travaillaient pas. Le logement était précaire chez un UD sur deux environ, dont 18% vivaient à la rue ou en squat. 57% avaient un antécédent d'incarcération. 77% bénéficiaient d'un traitement de substitution (TSO) (64% méthadone et 38% Buprénorphine). La séroprévalence était mesurée par auto test capillaire : 44% étaient infectés par le VHC (IC 95% 39-48) et 10% par le VIH (IC 95% 7-12). La prévalence varie avec l'âge (*figure 6*)

Entre 2004 et 2011, les études Coquelicot objectivaient une diminution de la prévalence du VHC (60 à 44%), les auteurs évoquaient une efficacité de la politique de réduction des risques.

### 1.3.3 Morbi-mortalité chez les patients addicts

Dans plusieurs pays où les usagers de drogue (UD) représentent la principale population affectée par le VHC, 20 à 25 % des décès chez les personnes infectées par le VHC sont dus à une maladie hépatique tandis que 15 à 30% des décès sont dus à des facteurs liés à la consommation de drogues<sup>20</sup>.

Schwarzinger montrait récemment<sup>21</sup> que les patients infectés par l'hépatite C avaient un trouble de l'usage de l'alcool dans 28,9% des cas (28.101 français sur 97.347).

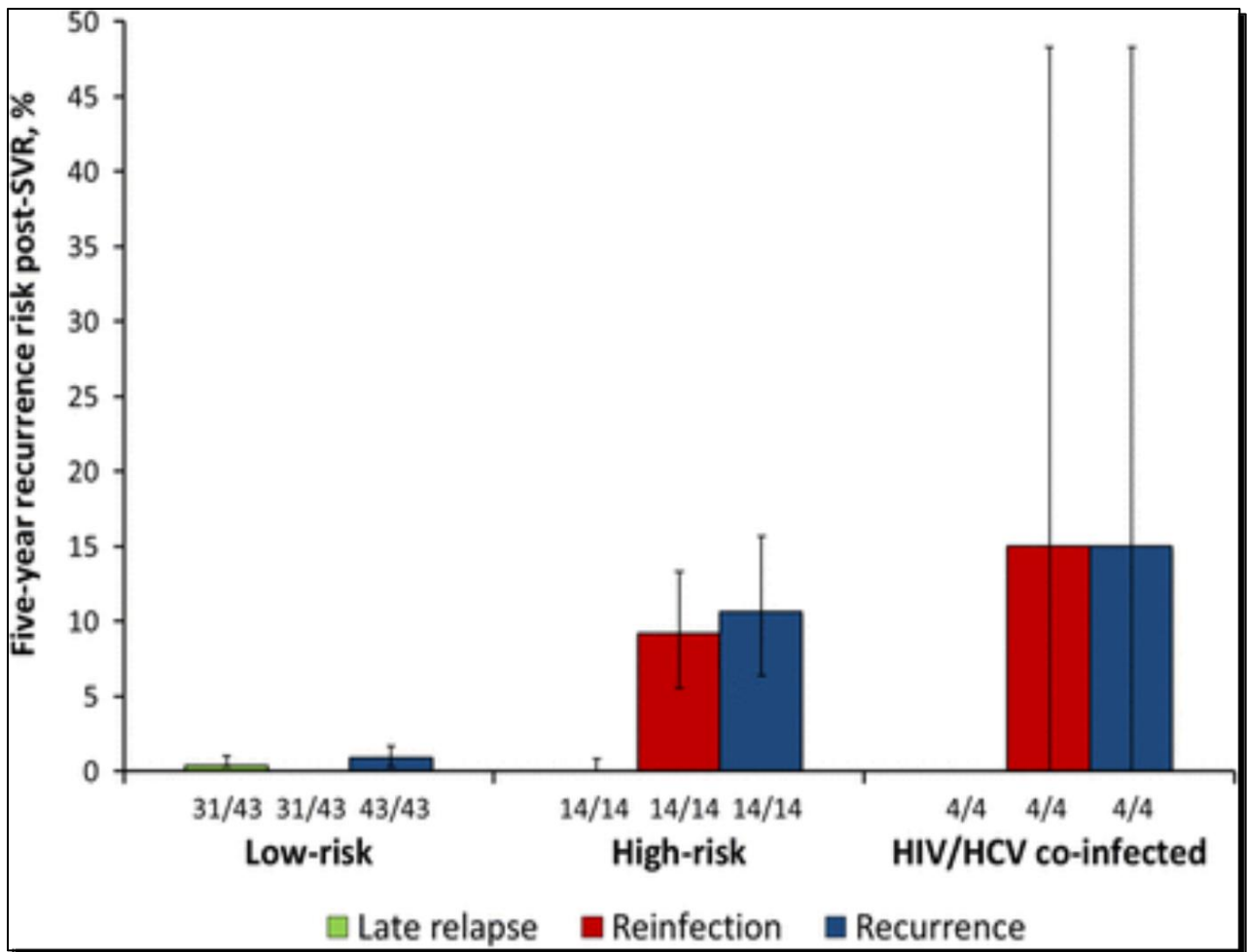


Figure 7 : taux de réinfection par le VHC dans les populations à haut risque<sup>24</sup>

Ces malades avaient un sur-risque de complications hépatiques (OR 7,19), de transplantation hépatique (OR 4,28) et de mortalité de cause hépatique (OR 6,20) par rapport aux sujets abstinents.

#### I.3.4 Risque de réinfection

Dans une étude récente<sup>22</sup> sur une large cohorte de près de 6000 patients canadiens suivis entre 1990 et 2013 (suivi médian de 5,4 ans), N. Islam objective un taux de réinfection de 8%, sur un délai moyen de 3 ans. Le risque de réinfection était significativement plus élevé chez les personnes ayant eu une clairance spontanée du virus par rapport aux sujets traités, de même que pour les personnes coinfectées par le VIH et les injecteurs. On note que parmi les injecteurs, ceux qui ont un suivi et un TSO se réinfectaient moins.

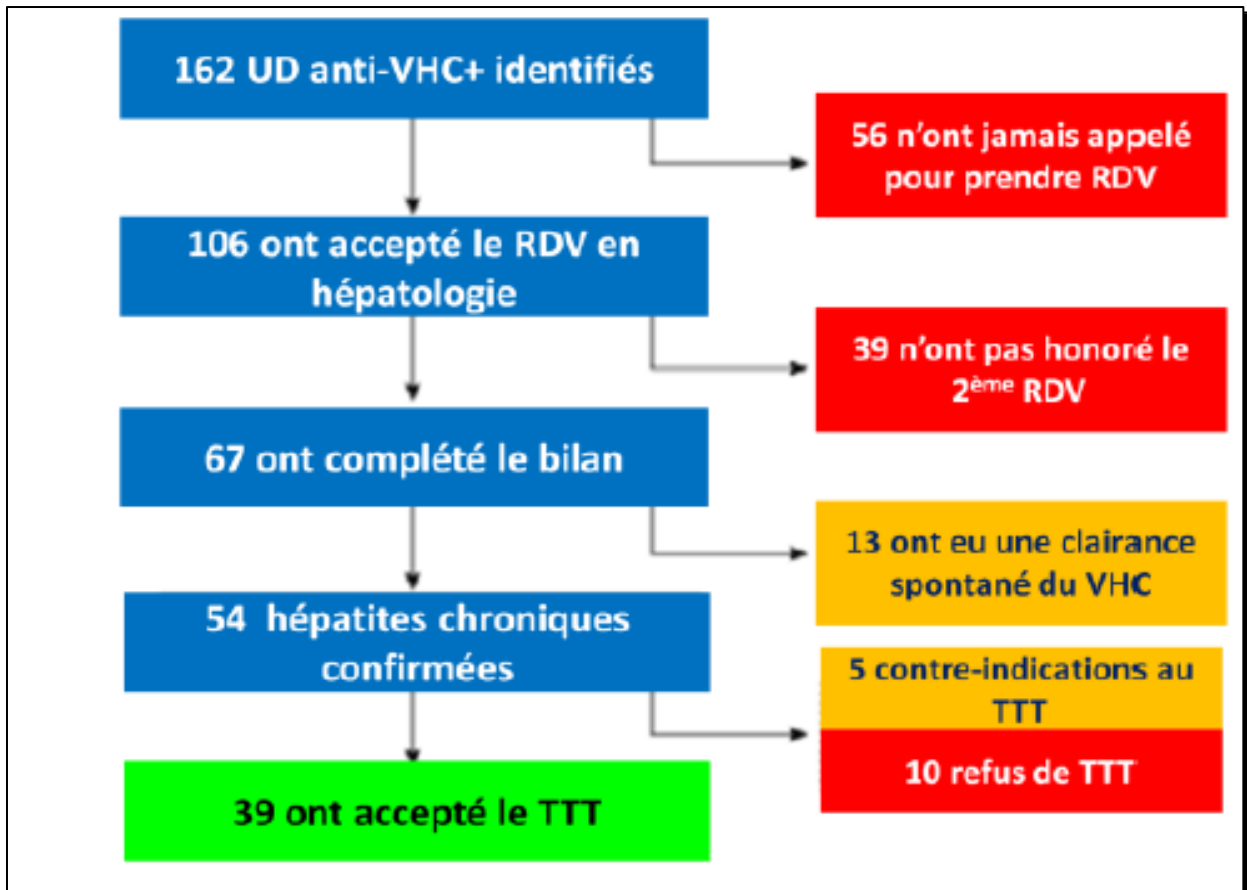
Dans une méta-analyse<sup>23</sup>, le taux de réinfection chez les UD actifs est évalué à 2,36%. En revanche, Simmons<sup>24</sup> (*figure 7*) évalue ce même risque à 10,67% à 5 ans chez les patients à haut risque (UD actifs, hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et détenus). On sait que dans les deux derniers sous-groupes le risque de réinfection peut être particulièrement important.

En Scandinavie, la rechute dans une population d'UD était associée à un âge de moins de 30 ans en début de traitement (OR=7.03 ; IC 95% 1.78-27.8) et à un faible niveau d'éducation (OR 3.64 ; IC95% 1.44-9.18)<sup>25</sup>.

### I.4. La rupture de suivi

#### I.4.1. Suivi préconisé de l'hépatite C

Après diagnostic d'une hépatite C active, l'AFEF<sup>26</sup> recommande d'adresser le patient à un hépatologue. Le stade de la maladie sera évalué, puis un traitement sera instauré. Le patient est revu pendant les 8 à 24 semaines de traitement, puis 3 mois et un an après la fin du traitement. En cas de réponse virologique soutenue (ARN indétectable), l'éradication est définitive, sans nécessité de contrôle ultérieur. Le patient est suivi seulement s'il a une fibrose sévère (F3) ou une cirrhose (F4). Néanmoins, même en l'absence de cirrhose, la prise en charge globale des patients doit être poursuivie notamment en ce qui concerne les comorbidités hépatiques (consommation d'alcool, diabète, syndrome métabolique).



*Figure 8 : Accès au traitement dans une cohorte italienne d'UD atteints d'hépatite C, sans filière de soins organisée<sup>27</sup>*

#### I.4.2. Rupture de suivi de l'hépatite C dans la littérature

Une étude a été menée dans six services d'addictologie et un service d'hépatogastro-entérologie en Italie<sup>27</sup>. 162 UD actifs VHC+ ont été individualisés par les addictologues. Il leur a été remis un numéro de téléphone unique pour prendre un rendez-vous dans un service d'hépatologie. La démarche était individuelle. Lors de la première visite en hépatologie, un bilan sanguin et une échographie étaient réalisées. Comme le montre la *figure 8* : 59% des UD ne consultent pas. Au final, seuls 24% (39/162) des UD commencent le traitement.

Dans une étude grecque<sup>28</sup>, sur 1146 patients diagnostiqués positifs pour le VHC dans les hôpitaux entre 2002 et 2010, 27% étaient perdus de vue dans les premiers temps du bilan (avant mesure de la charge virale). Le fait d'utiliser de la drogue par voie IV était un facteur de risque de rupture de suivi. Dans un second temps, parmi les patients ayant fait la mesure de la charge virale et éligibles au traitement antiviral, 18% étaient perdus de vue avant initiation du médicament. Les facteurs prédictifs étaient le thérapeute, l'absence de biopsie hépatique ou de mesure d'élastométrie (OR = 3.5 ; IC95% [2.3-5.4]) et un taux d'ALAT normal (OR 1.7 ; IC 95% [1.1-2.8]).

On note que la prévalence du VHC est plus élevée en cas de précarité sociale<sup>4</sup>. La population migrante souffre souvent de précarité sociale : on constate un faible recours aux soins des immigrés, de par leur situation économique et sociale défavorisée, un accès plus restreint à une complémentaire santé, et une moindre intégration sociale<sup>7</sup>.

A la Permanence d'Accès aux Soins de Santé (PASS) de Chambéry<sup>29</sup>, les médecins étudient l'adhésion aux soins chez les patients porteurs d'une hépatite C entre 2006 et 2013. La majorité des consultants (69%) ne maîtrisaient pas le français, 85% étaient en cours de demande d'asile. Le logement était précaire pour 65% d'entre eux, et 33% des patients étaient dépendants aux opiacés. La plupart des migrants étaient fragilisés sur le plan psychologique.

Quarante sept patients avaient une charge virale VHC détectable, 10 patients sont perdus de vue (PDV) à ce stade. Sur les 37 patients restant, quatre n'avaient pas d'indication ou une contre-indication au traitement. Sur les 33 indications théoriques, 27 initiaient un traitement, six étaient PDV à ce stade. Ils obtenaient au total seulement 15 réponses virologiques soutenues (32%).





Une étude américaine<sup>30</sup> s'est déroulée à San Francisco entre 2006 et 2011, sur la population spécifique des afro-américains porteurs d'une hépatite C. Les perdus de vue étaient venus au moins une fois au centre spécialisé, et n'avaient pas honoré les rendez-vous ultérieurs. Parmi 118 patients, 42% ne relevaient pas d'un traitement, 18% y étaient éligibles, et 40% étaient en cours de bilan. Les raisons d'exclusion du traitement étaient médicales (54%), non-médicales incluant les raisons sociales et les comorbidités addictives (14%), psychiatriques (4%), ou combinées (28%).

L'usage récent ou actuel de drogue ou d'alcool (OR 6.65,  $p = 0.001$ ) et le fait d'avoir au moins deux comorbidités (OR 3.39,  $p = 0.005$ ) étaient des facteurs prédictifs de non traitement. En excluant les patients inéligibles au traitement, 72% des malades restant étaient perdus de vue. Ils étaient plus âgés (55 vs 48 ans,  $p=0,01$ ), et plutôt en cours de bilan que ceux qui n'étaient pas perdus de vue (86 vs. 21%,  $p < 0.0001$ ).

L'étude C-EDGE CO-STAR<sup>31</sup> est une étude clinique de phase III visant à évaluer l'innocuité et de la combinaison elbasvir et grazoprévir chez des patients atteints d'une hépatite C chronique qui s'injectent des drogues et reçoivent un TSO. La RVS a été obtenue pour 95 % des patients (189/198). Dans cette population qui a été en partie sélectionnée sur sa capacité d'observance au suivi d'un traitement substitutif, l'observance aux traitements antiviraux est excellente, la RVS également, et le risque de nouvelle infection par le VHC après guérison est faible 5/184 (3 %). La consommation de drogues a été observée chez 59 % des patients au départ, et ce taux est resté stable tout au long de l'étude.

L'observance du traitement par AAD chez les UD sous TSO est démontrée par cette étude, il existe en revanche peu d'études récentes chez les UD sans TSO.

Etudiant l'adhésion aux soins dans une population d'UD pour la plupart actifs, le seul facteur significativement associé en analyse multivariée à une mauvaise adhésion (définie par une observance inférieure à 80%) était la consommation active d'alcool. La consommation actuelle de drogue, le fait d'avoir d'autres molécules que les AAD et le fait d'avoir une maladie psychiatrique diminuaient l'adhésion, mais de manière non significative<sup>32</sup>.



Une étude rétrospective croate<sup>33</sup> sur 345 patients porteurs d'une hépatite C chronique suivis en centre spécialisé à Zagreb : 106 patients injecteurs de drogue ont été identifiés (30%), il n'y avait pas de différence d'observance du traitement entre les deux groupes. Les UD avaient un meilleur taux de RVS quel que soit le génotype (70.75% vs. 51.04%,  $p < 0.0009$ ). L'arrêt du traitement à cause des effets secondaires ne différait pas entre les groupes UD et non UD (2.83% vs. 7.11%,  $p = 0.1390$ ). Il y avait en revanche un plus fort taux de perdus de vue chez les UD (13.21% vs. 4.60%,  $p = 0.0071$ ). Il n'y avait pas de différence significative de RVS entre les UD sous TSO ou sans (55.55% vs. 74.62%,  $p = 0.0866$ ).

Enfin, une étude pakistanaise<sup>34</sup> s'est attelée à contacter 165 patients porteurs d'une hépatite virale, perdus de vue (sujets avec indication au traitement et n'ayant pas honoré 3 rendez-vous). La non-compliance (fait de ne pas adhérer au traitement, contraintes familiales ou professionnelle rendant difficile la prise de traitement, peur des effets secondaires) est la première raison de rupture de suivi (85%), en particulier à cause des effets secondaires de l'interféron (fatigue, durée du traitement). Venait ensuite le fait de choisir une thérapie alternative (religieuse, mystique, traditionnelle...), d'être en mauvais état de santé et la problématique financière. Un bas niveau d'éducation (le fait d'être agriculteur ou femme au foyer) semblait être un facteur de risque de perte de vue.

#### 1.4.3. Rupture de suivi dans l'infection par le VIH

Il nous a paru intéressant d'élargir la recherche bibliographique à la pathologie du VIH. En effet, il existe des similitudes d'un point de vue épidémiologique du fait de modes de transmissions proches.

Une étude du COREVIH de Haute Normandie en 2013 s'intéressait aux facteurs de risque de perte de vue dans la cohorte. Il s'agissait de patients ayant eu au moins un recours en 2012 et aucun recours en 2013. Soixante-dix patients étaient perdus de vue, soit 4% de la population suivie. L'analyse comparative ne retrouvait pas de différence d'âge, de sexe, de provenance géographique, de durée de l'infection. La seule différence significative était un faible recours aux soins l'année qui précède la rupture<sup>35</sup>.



Sur 34.835 patients séropositifs vus en France en 1999, 7.5% sont perdus de vue un an après. Environ un tiers retourne finalement en soin dans les années ultérieures (temps moyen de 3.5 ans), et 29.8% étaient décédés. Un diagnostic récent et le fait de vivre en Guyane étaient associés à un plus fort risque de rupture de suivi<sup>36</sup>.

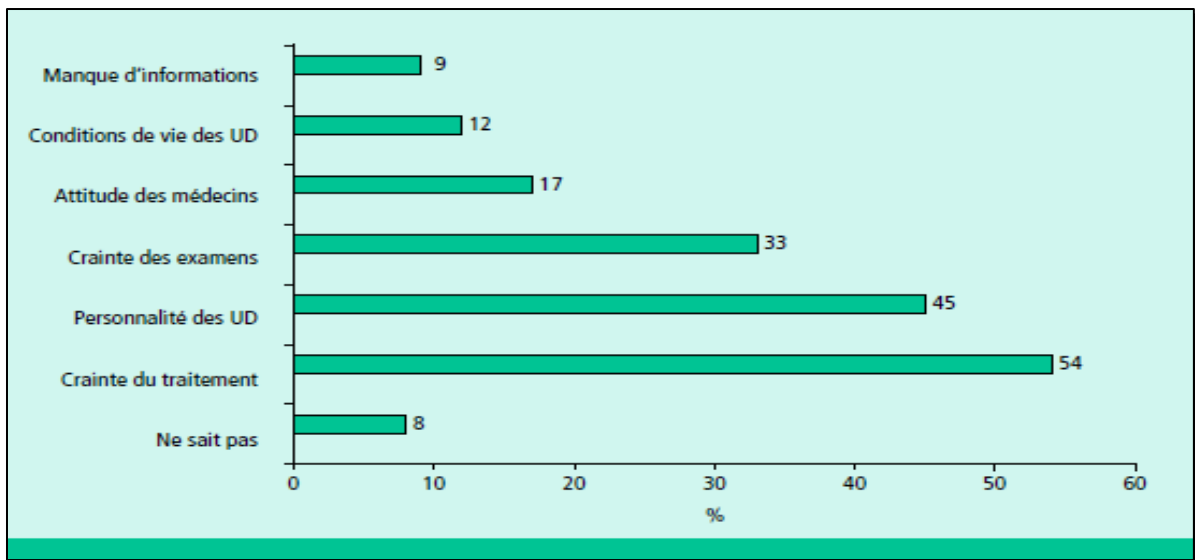
En Guyane française, l'incidence des patients infectés par le VIH en rupture de suivi est de 34/100 patients-année. Les facteurs significativement associés à la perte de vue étaient l'absence de comorbidité, l'absence de bilan social, et l'absence d'éducation thérapeutique<sup>37</sup>.

Une publication de l'OMS<sup>38</sup> dans plusieurs pays en voie de développement (pays d'Asie, Afrique, Amérique du sud) indiquait que sur 5.491 patients infectés par le VIH chez qui on instaurait un traitement antirétroviral, 3.8% n'étaient plus revus d'emblée, 16% étaient perdus de vue plus tard au cours des 6 mois, et 2.6% étaient décédés. Un faible taux de lymphocytes T CD4 et une absence de taux mesuré de CD4 étaient des facteurs de risque. Il n'était pas mis en évidence d'association avec le type de molécule. Le caractère payant de la prise en charge était associé à un plus fort taux de perte de vue.

Une étude canadienne<sup>39</sup> s'intéresse aux obstacles à l'initiation d'un traitement antiviral C chez les coinfectés, entre 2000 et 2006. Deux tiers des patients n'avaient pas entrepris le traitement contre le VHC. Les principales causes étaient : le traitement antirétroviral était prioritaire (22 %), perte du suivi (12 %), l'hépatopathie n'était pas avancée (18 %) et le refus des patients (12 %). S'ajoutaient les addictions (23 %) et les maladies psychiatriques (14 %). 59 % des patients non traités ont fini par être perdus de vue. Au total, seulement 8% des 102 sujets coinfectés ont obtenu une réponse virologique soutenue.

#### 1.4.4. Adhésion aux soins

Dans le cadre du suivi d'une maladie chronique, il est important de créer une relation de confiance entre le patient et le thérapeute. L'alliance thérapeutique peut se définir comme la collaboration mutuelle, le partenariat, entre le patient et le thérapeute dans le but d'accomplir les objectifs fixés. JN Fuertes a étudié l'impact de l'alliance thérapeutique dans l'adhésion aux soins en interrogeant 138 patients atteints de maladie chronique. Les résultats montraient une relation significative ( $p < 0,001$ ) entre l'alliance thérapeutique et l'utilité perçue des soins, la confiance en soi du patient, l'adhésion aux soins, la satisfaction du malade. La qualité de l'alliance thérapeutique prédisait l'adhésion aux soins ( $p < 0,005$ )<sup>40</sup>.



*Figure 9 : raisons invoquées pour expliquer le non accès au traitement de l'hépatite C chez 1462 UD (plusieurs réponses possibles).*

Dans leur traité sur l'entretien motivationnel<sup>41</sup>, Miller et Rollnick insistent sur trois points fondamentaux pour créer une alliance solide :

- Etablir une relation de travail basée sur la confiance et empreinte de respect mutuel
- S'accorder sur les objectifs du soin
- Collaborer sur des tâches négociées afin d'atteindre ces objectifs.

#### 1.4.5. Stigmatisation et difficultés sociales

Le mode de contamination du VHC fait écho à l'histoire du sujet. Un patient contaminé suite à une transfusion peut développer un sentiment d'injustice, de méfiance face au système de soins. Un patient contaminé suite à un usage de drogues peut entretenir un sentiment de honte vis-à-vis d'un passé qu'il préfèrerait oublier.

Dans une enquête réalisée auprès d'adhérents de l'association « SOS hépatites », 57% des membres se disaient victimes de discrimination. L'importance de cette exclusion perçue était corrélée à l'intensité de symptômes anxio-dépressifs. Les perceptions péjoratives semblaient provenir à la fois du milieu professionnel, familial, et des soignants.

Ainsi, une enquête américaine montrait que plus d'un tiers des patients ayant une hépatite C estimaient avoir des difficultés de communication avec leur médecin, se plaignant d'une écoute insuffisante, d'un manque de disponibilité, et 10% avaient le sentiment d'être jugé<sup>42</sup>.

L'enquête Coquelicot de 2004 (*figure 9*) s'intéressait aux représentations liées au traitement de l'hépatite C chez les UD <sup>43</sup>. 77% savaient qu'il existe des traitements. Seuls 55% jugeaient que le traitement était accessible. Cette inaccessibilité était, selon les UD, liée majoritairement aux craintes vis-à-vis du traitement (on voyait circuler des informations négatives autour du traitement : dur, douloureux, fatiguant) et aux traits de personnalité attribués aux UD. La recherche du produit prenait une place prépondérante dans leur quotidien.

Dans une cohorte hollandaise d'UD actifs, malgré la prise en charge pluridisciplinaire (IDE, hépatologue, psychiatre, virologue, addictologue) 36% des patients ont refusé le bilan ou le traitement. Parmi les causes de refus, on retrouve souvent des problèmes sociaux, la précarité et la peur des effets secondaires liés au traitement <sup>44</sup>.





## I.5. Populations spécifiques

### I.5.1 Co-infection par le VIH

L'OMS estime à 2,3 millions le nombre de co-infectés dans le monde, sur les 36,7 millions personnes vivant avec le VIH<sup>3</sup>. Parmi les co-infectés, si la proportion d'UD tend à diminuer, celle des homosexuels masculins augmente du fait de pratiques sexuelles à risque, en particulier en contexte d'injection de drogues (slam). Les personnes vivant avec le VIH ont une hépatopathie en général plus sévère : une charge virale VHC plus élevée, et une fibrose plus importante<sup>8</sup>. L'existence d'une cirrhose au moment de la prise en charge était plus fréquente chez les patients co-infectés que chez les mono-infectés<sup>8</sup>.

### I.5.2. Problématique du VHC en milieu carcéral

En 2010, on estimait la prévalence de l'hépatite C dans les prisons françaises à 4,8% (IC95% : [3,5-6,5])<sup>26</sup>. L'AFEF notait que le risque de contamination pendant la détention était probablement élevé du fait de conduites à risque (usage de drogues, partage de matériels, tatouage artisanal...), et déclarait que les efforts d'éducation devaient être largement amplifiés. Ainsi, un traitement devait systématiquement être proposé, pour le bénéfice individuel du malade, et l'intérêt collectif de la réduction du réservoir de contamination.

L'OMS a publié des recommandations concernant la réduction des risques infectieux chez les UD en situation pénitentiaire <sup>45</sup> :

- Permettre aux patients de s'entretenir avec les soignants (ou du personnel externe) sur les usages, dans un but de réduction des risques
- Mettre à disposition de la documentation
- Mettre à jour le calendrier vaccinal (VHA, VHB, BCG)
- Donner accès à des préservatifs et du lubrifiant
- Fournir en matériel d'injection stérile (ou si c'est absolument impossible, fournir de quoi décontaminer).



Une étude dans cinq pays européens sur l'adéquation entre ces recommandations de l'OMS et la réalité en prison déplorait un score d'adéquation de 3,5 à 4,5 sur 9. La mise en place des préceptes était inversement corrélée à la surpopulation ( $p=0.08$ )<sup>45</sup>.

Sur 27 prisons françaises tirées au sort en 2010, une enquête portant sur les dossiers médicaux de détenus estimait que 21.2% avaient été diagnostiqués durant leur incarcération, 44% (IC95% [23.3-68.2]) avaient reçu ou recevaient un traitement. 41% avaient bénéficié d'une mesure de la fibrose hépatique<sup>46</sup>.

Selon un médecin généraliste de la maison d'arrêt de Rouen, les sérologies VIH, VHC, VHB et syphilis sont systématiquement proposées à l'arrivée en détention. Le taux d'acceptation serait de 70%. En cas de résultat positif pour le VHC, sont effectués une charge virale, des tests hépatiques et un fibroscan®. Le dossier est ensuite présenté en RCP, et un traitement peut être instauré s'il est indiqué. Le suivi est effectué par l'hépatologue. Il devrait théoriquement y avoir un contrôle de la sérologie tous les six mois, mais en pratique, ce contrôle ne serait pratiqué que si le détenu déclare une prise de risque, ce qui est rarement dit.

### 1.5.3. VHC et comorbidité psychiatrique

L'observatoire CHEOBS montrait que 403 patients suivis pour hépatite C sur 1 860 (22%) souffraient de troubles psychiatriques à l'initiation du traitement antiviral. Il s'agissait en premier lieu de dépression (11 %) et de troubles anxieux (7 %), plus rarement de psychose (1 %) ou de troubles bipolaires (0,4 %). Parmi les patients qui ne souffraient pas de troubles psychiatriques, 13 % présentaient des antécédents psychiatriques (dépression, hospitalisation en milieu psychiatrique ou tentative de suicide). Au final, un tiers des patients débutant un traitement antiviral présentait une problématique psychiatrique notable<sup>47</sup>.

Les patients bipolaires ont 1.31 fois plus de risque d'être séropositifs pour le VHC comparés à des témoins. L'odds ratio était de 5.46 pour les bipolaires avec antécédent d'usage de drogue<sup>48</sup>.



La thèse du Dr Benassi révélait que 72.3% des patients admis en psychiatrie avaient au moins un facteur de risque de VHC, et 50% des patients infectés par le VHC n'étaient pas vaccinés contre l'hépatite B<sup>49</sup>.

On peut supposer que les patients avec comorbidité psychiatrique sont plus exposés au virus de l'hépatite C du fait de prise de risque sexuel augmentée<sup>50</sup>, d'un usage plus à risque de drogues. Le suivi de cette population est déficient et le trouble psychiatrique est un facteur de risque de non observance de traitement. Enfin, le virus de l'hépatite C est neurotrope, il participe peut-être au désordre mental.

## II. OBJECTIFS

L'objectif premier de ce travail était d'étudier les caractéristiques principales de la population perdue de vue, d'un point de vue social et médical, de mettre en évidence des facteurs de risque de perte de vue.

L'objectif secondaire était de connaître le devenir des perdus de vue.

## III. PATIENTS ET METHODES

### III.1. Inclusion des cas et des témoins

Nous avons inclus tous les patients adultes ayant consulté au moins une fois dans le service d'hépatogastro-entérologie (HGE) du CHU de Rouen, pour infection par le VHC, de septembre 2010 à septembre 2013. Le diagnostic était retenu selon les codages informatiques : le médecin indique à la fin de chaque consultation le/les diagnostics principaux.



Les perdus de vue sont définis par des patients non vus depuis au moins deux ans, entre septembre 2013 et septembre 2015, de manière inexpliquée.

Parmi ces patients non suivis, nous avons exclus les patients pour lesquels la cause de rupture de suivi est consignée dans le dossier médical d'HGE et/ou dans le dossier informatique partagé du CHU (guérison spontanée, guérison après traitement, pas d'indication à un suivi spécialisé, transfert vers un autre centre de soins, décès.)

Les perdus de vue, que nous nommerons « cas » sont comparés à une population « témoin ». Les témoins sont infectés par le VHC, suivis au CHU de Rouen entre septembre 2010 et septembre 2013 et ayant consulté au moins une fois entre septembre 2013 et septembre 2015. Le choix des témoins a été fait par tirage au sort du même nombre de patients (1 : 1), sans appariement.

### III.2. Recueil de données

Les données recueillies dans les dossiers informatiques et papiers sont les suivantes :

- Socio démographiques : nom, prénom, date de naissance, sexe, adresse, caractère francophone ou non, pays de naissance. La situation familiale, le nombre d'enfants, la catégorie socio professionnelle et l'état actif ou inactif, la connaissance d'un problème social (logement / problème administratif / incarcération actuelle ou passée / autre) sont recueillies dans les dossiers papiers, au moment de la première rencontre avec le patient. Le nom et les coordonnées du médecin traitant sont notés.
- Les comorbidités : psychiatriques, somatiques, coinfections actives par le VIH ou le VHB, les addictions (en précisant le type de substances, le caractère sevré ou non, substitué ou non) lors de la dernière consultation.
- Liées à la maladie : l'année de diagnostic d'infection par le VHC, le mode de contamination, le génotype, la dernière charge virale, les données biologiques (TP,





ASAT, ALAT, GGT), les marqueurs de fibrose (fibrotest, fibroscan®, biopsie hépatique), les données de l'imagerie (échographique, TDM ou IRM).

- prise en charge : date du dernier séjour en HGE (consultation médicale ou infirmière, hospitalisation),
- l'historique des traitements antiviraux, la cause éventuelle d'arrêt des traitements ou de non initiation du traitement, un antécédent d'échec de traitement, la prise en charge décidée avant la rupture de suivi (traitement ; suivi +/- traitement ; suivi post traitement ; bilan +/- traitement ; inconnu), le nom du médecin hépatologue référent.

A noter : les médecins dénommés n°1 et n°2 sont les deux hépatologues ayant en charge la majeure partie de la file active, et les « autres » médecins ont une activité principale différente de l'hépatologie.

### III.3. L'appel au médecin traitant

La procédure de recherche des perdus de vue a été la suivante : nous avons en premier lieu demandé l'avis de l'hépatologue référent, puis appelé le médecin traitant. Le généraliste nous renseignait sur le délai de sa dernière consultation avec le patient, nous lui demandions la raison pour laquelle le patient n'était plus suivi en HGE (suivi dans un autre centre de soins ou par le généraliste, déménagement, perte de vue également par le médecin traitant, comorbidité active influençant la prise en charge, le médecin l'adresse au CHU mais le patient n'y va pas, le médecin préfère ne pas nous dire, raison inconnue, décès, autre). Si le patient était décédé, la cause était demandée au médecin (en particulier s'il s'agissait d'une complication de l'hépatopathie ou non).



### III.4. Analyse statistique

L'analyse statistique a comporté des corrélations entre variables qualitatives testées par des tests exacts de Fisher, des comparaisons de moyennes par des tests de Student et une imputation multiple pour la régression logistique multivariée.

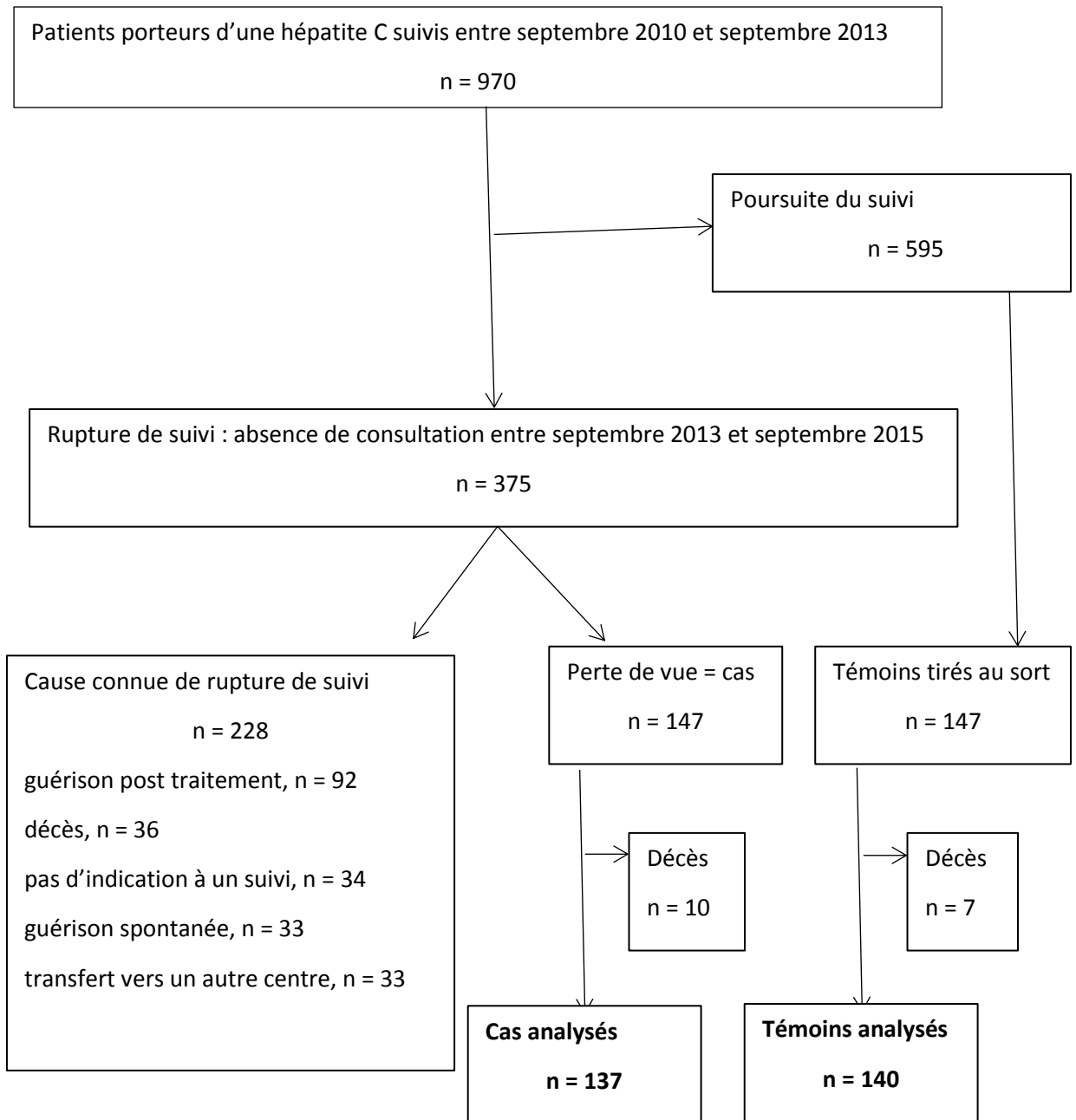


Figure 10 : diagramme de flux

## IV. RESULTATS

### IV. 1. Diagramme de flux

Nous avons inclus tous les sujets adultes ayant consulté au moins une fois au CHU de Rouen, dans le service d'hépatogastro-entérologie, pour infection par le VHC de septembre 2010 à septembre 2013 : il s'agissait de 970 patients. Il y avait 595 malades (61%) qui ont continué au moins une fois leur suivi entre septembre 2013 et septembre 2015. Parmi les 375 non suivis (39%), une raison était consignée dans le dossier pour 228 patients (24%), les 147 personnes restant (15%) étaient considérées comme perdus de vue.

Concernant les sujets dont la raison de rupture de suivi était déclarée (n=228), il s'agissait d'une guérison de l'hépatite C sans indication à un suivi ultérieur pour 92 patients (40%), 36 personnes étaient décédées (16%). Pour 34 patients (15%), il n'y avait pas d'indication à un suivi spécialisé (compte tenu des comorbidités ou du terrain), 33 patients (14%) avaient guéri spontanément et 33 malades (14%) préféraient être suivis dans un autre centre de soins.

Dix cas et sept témoins ont été exclus de l'analyse car décédés. Notons que sur les 17 décès, la cause était secondaire à une complication hépatique pour dix personnes (cinq parmi les perdus de vue et cinq parmi les témoins) et autre dans sept cas (cinq parmi les perdus de vue et deux pour les témoins). Il reste alors 137 cas et 140 témoins. (*figure 10*)

### IV.2. Caractéristiques des cas

#### IV.2.1. Caractéristiques sociodémographiques :

- Age, sexe, habitat

Les 137 perdus de vue sont en majorité des hommes (sex ratio = 1,54), d'âge moyen 55 ans (de 29 à 93 ans, écart type = 14 ans).



La plupart des patients habitent proches du CHU (Rouen ou métropole pour 69%), mais 15% ont une distance de 50 à 100 km pour venir en rendez-vous, voire plus de 100 km pour cinq personnes (4%).

- Lieu de naissance, langue

La majorité des patients était née en France (82%). Huit personnes (6%) étaient nées en Europe de l'Est, sept (5%) en Afrique subsaharienne, quatre (3%) au Maghreb, trois (2%) en Europe de l'Ouest et deux (1%) en Asie. Quatre patients (3%) n'étaient pas francophones et avaient besoin d'un interprète en consultation.

- Emploi

La catégorie socio professionnelle était une donnée recueillie au début de la prise en charge, elle renseignait sur le niveau d'éducation mais pas sur le critère emploi, recherche d'emploi ou retraite. Il s'agissait d'une donnée manquante dans 79 dossiers sur 137 (58%). Parmi les 58 patients (42%) chez qui le métier était noté : 16 (12%) étaient retraités, 15 (11%) ouvriers, neuf (7%) appartenaient à la catégorie des professions intermédiaires, huit (6%) étaient employés, quatre (3%) étaient artisan ou commerçant, quatre étaient cadre ou exerçaient une profession intellectuelle supérieure et deux (1%) étaient étudiants.

La majorité des patients était en recherche d'emploi ou retraitée : 71 personnes (52%). 28 (20%) étaient actifs et la donnée manquait pour 38 (28%) dossiers. Quatre personnes (3%) étaient en invalidité.

- Situation familiale

33 personnes (24%) étaient célibataires, 42 (31%) vivaient en concubinage ou étaient mariées, et 15 (11%) étaient séparées ou divorcées. Donnée manquante pour 47 dossiers (34%). Le nombre d'enfants n'était pas renseigné pour 45 dossiers (33%). 22 patients (16%) n'avaient pas d'enfant, le nombre moyen d'enfant était de 1,53.

- Problème social

16 personnes (12%) n'avaient pas de domicile stable, six personnes (4%) avaient un problème administratif (demande d'asile ou de régularisation). Par ailleurs, 13 patients (9%) avaient un antécédent d'incarcération.





#### IV.2.2. Comorbidités :

Concernant la recherche d'une comorbidité addictive : 70 patients (51%) avaient ou avaient eu un usage d'héroïne (IV ou sniff), 35 (26%) avaient un traitement de substitution en opiacés (TSO), huit (6%) n'étaient pas sevrés, sept (5%) étaient sevrés sans TSO et pour 20 patients (15%), l'évolution n'était pas renseignée. 48 patients (35%) avaient un antécédent de trouble de l'usage de l'alcool ou une alcoolodépendance. Cinq (4%) en étaient sevrés, 25 (18%) poursuivaient la consommation et la donnée sur l'évolution manquait pour 18 patients (13%). Une consommation quotidienne de cannabis était précisée pour 11 personnes (8%). Les consommations de substance n'étaient pas renseignées dans 20 dossiers (15%).

24 patients (18%) avaient une comorbidité psychiatrique patente : 18 (13%) avaient souffert d'épisode dépressif majeur, quatre (3%) de psychose chronique, l'un avait un diagnostic de psychose et de dépression associée. Un patient avait un trouble anxieux. La donnée était manquante pour 55 patients (40%).

#### IV.2.3. Caractéristiques de la maladie

- Contamination virale

Le mode de contamination était secondaire à un usage de drogue pour 70 patients (51%), lié aux soins pour 24 sujets (18%) , huit (6%) ont été contaminés via les actes de la vie quotidienne, il est inconnu pour trois (2%) et non renseigné dans 32 dossiers (23%).

L'année de diagnostic était antérieure à 1990 pour trois (2%) patients, 42 (31%) avaient été diagnostiqués entre 1990 et 1999, 42 (31%) entre les années 2000 et 2009, et 30 (22%) le savaient depuis 2010. Donnée manquante dans 20 dossiers (15%).

Sept patients (5%) sont co-infectés par le VIH. Aucun patient n'est co-infecté par le VHB.

- Génotype, charge virale

Si l'on regardait la dernière charge virale mesurée : 29 patients (21%) avaient une charge virale indétectable. 66 (48%) avaient une charge virale détectable (moyenne à 3,89 log). Absence de mesure disponible pour 43 dossiers (31%).



Cinquante-six patients (41%) sont infectés par le génotype 1, six (4%) par le génotype 2, vingt-cinq (18%) par un génotype 3, six (4%) par un génotype 4. Donnée manquante pour 44 dossiers (32%).

- Tests hépatiques

Les dernières données biologiques recueillies sont les suivantes : la majorité des patients ont un TP supérieur à 75% (n=87), quatre ont un TP entre 50 et 75, un patient entre 40 et 50, et enfin un patient inférieur à 40. Pas de donnée récente pour 44 patients (32%).

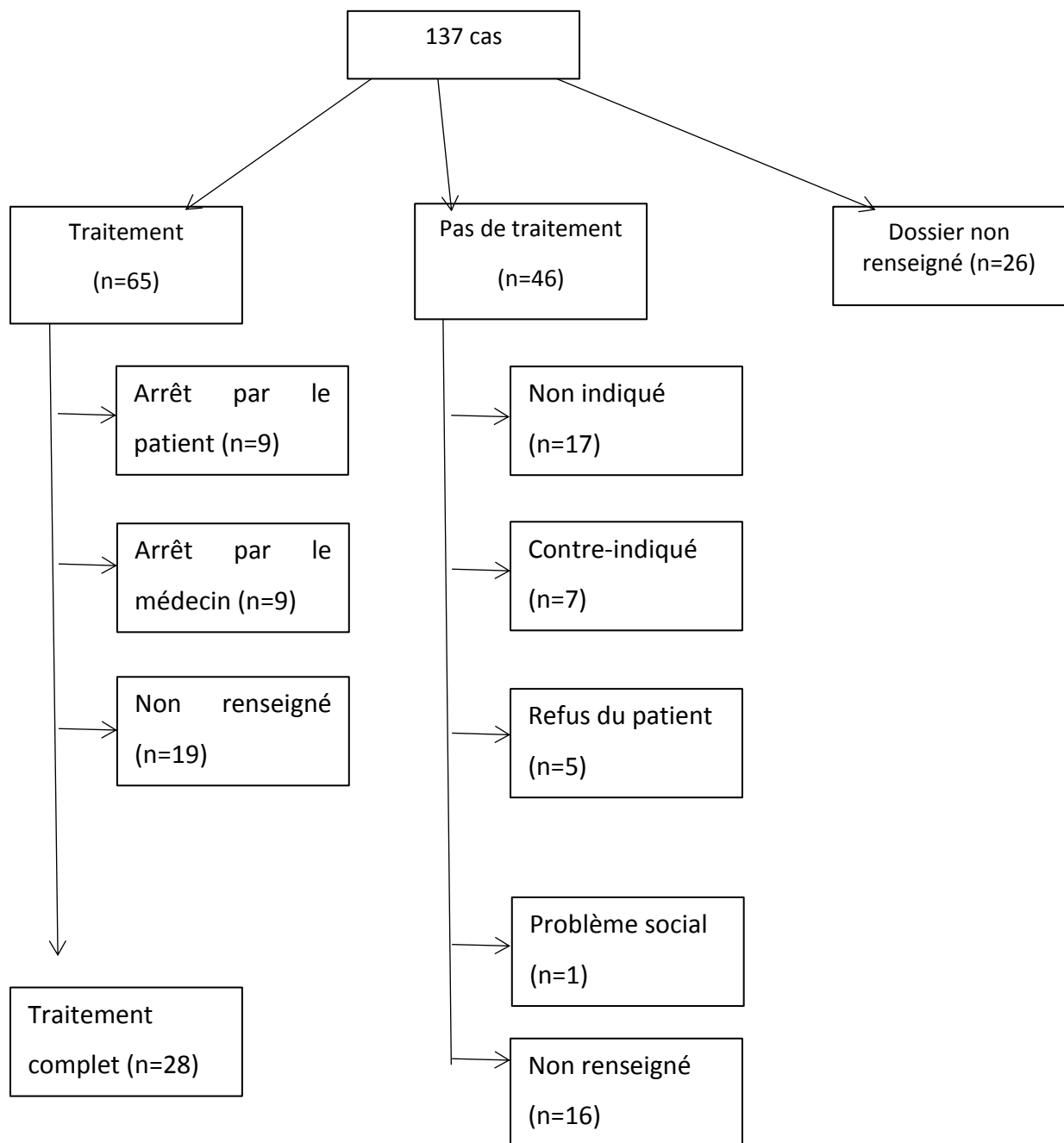
En moyenne, les ASAT sont mesurées à 2,95 fois la normale et les ALAT à 2,93N. Les gamma GT sont en moyenne à 5,49N. (Donnée manquante pour respectivement 26, 26 et 33 dossiers).

- Fibrose

La fibrose a été évaluée pour 101 patients (74%) : 45 ont eu une ponction biopsie hépatique (PBH), 59 ont bénéficié d'un Fibroscan® et 28 d'un fibrotest. Certains patients ont eu plusieurs examens. Quelle que soit la méthode utilisée (et en prenant en compte la mesure la plus récente pour les patients ayant eu plusieurs examens), 61 patients (45%) étaient à un stade de fibrose minime (F1), 17 (12%) étaient classés F2 (fibrose modérée). Sept (5%) étaient F3 (fibrose sévère) et 16 (12%) avaient une cirrhose (F4). Ainsi, 23 patients sur 137 (17%) ont un degré de fibrose sévère ou une cirrhose et sont perdus de vue. Absence de donnée pour 36 cas (26%).

- Imagerie

Cent neuf dossiers (80%) ne comportaient pas d'imagerie hépatique. Vingt-deux (16%) ont bénéficié d'une échographie, trois (2%) d'un scanner et quatre (3%) d'une IRM. Certains avaient eu plusieurs examens. Quel que soit le type d'imagerie, elle était jugée normale pour 16 patients (12%), une stéatose ou une hépatomégalie était diagnostiquée chez cinq patients (4%), le foie était dysmorphique ou à contours irréguliers pour quatre patients (3%), trois (2%) avaient des stigmates de cirrhose et aucun n'avaient de scanner évocateur de carcinome hépato-cellulaire.



*Figure 11 : antécédent de traitement parmi les cas*

#### IV.2.4. Prise en charge

- Historique des traitements

Soixante-cinq patients (47%) avaient reçu un traitement antiviral, tous à base d'interféron. Onze patients (8%) avaient bénéficié des antiviraux directs de première génération (telaprevir, boceprevir).

Parmi les sujets n'ayant pas été traités (n=46 soit 34%), la cause est spécifiée pour 30 patients (22%) : il s'agit d'une absence d'indication (selon les recommandations en vigueur au moment de la consultation) pour 17 personnes (12%), d'une contre-indication pour sept (5%), cinq malades (4%) ont refusé le traitement, et un problème social interférait avec l'observance chez un patient. L'historique du traitement était non renseigné pour 26 dossiers (19%).

Si un traitement avait été instauré, 28 (20%) le menaient à terme, il avait été arrêté par le patient dans neuf cas (7%) et par le médecin dans neuf cas également.

Vingt-deux sujets (16%) avaient connu dans leurs antécédents un échec de traitement.

- Prise en charge escomptée

La prise en charge décidée avant la rupture de suivi était dans la majorité des cas un suivi qui n'excluait pas un traitement ultérieur (n=68, soit 50%), un traitement était ou devait être instauré pour 25 patients (18%), un suivi post traitement (n=24 soit 18%), un bilan avant traitement pour cinq patients (4%) et un suivi sans traitement pour trois patients (2%). Donnée manquante pour 12 dossiers (9%).

### IV.3. Comparaison des cas et des témoins : analyse uni et bivariée

#### IV. 3.1 Précision statistique

L'analyse des résultats mettra en évidence une redondance, des données manquantes, ou un manque d'effectif dans certaines variables, nous avons décidé d'exclure ou de fusionner

	Proportion parmi les cas (%)	Proportion parmi les témoins (%)	Odds Ratio	IC 95%	p
Sexe féminin	39	44	1,19	0,72-1,97	0,54
Age (moyenne +/- écart type)	55,4 +/- 14,2	58,1 +/- 13,5	0,1	–	–
<b>Habitat hors métropole</b>	<b>31</b>	<b>44</b>	<b>1,68</b>	<b>1,00-2,85</b>	<b>0,047</b>
Naissance en France	82	80	0,85	0,44-1,63	0,64
<b>Inactivité</b>	<b>72</b>	<b>42</b>	<b>3,54</b>	<b>1,75-7,28</b>	<b>1,65x10<sup>-4</sup></b>
Célibat/ séparation	36	25	0,29	–	–
Pas d'enfant	24	28	0,34	–	–
<b>Problème social</b>	<b>64</b>	<b>25</b>	<b>5,16</b>	<b>2,25-12,29</b>	<b>3,37x10<sup>-5</sup></b>

*Tableau 1 : comparaison des caractéristiques sociodémographiques des cas et des témoins*

des variables redondantes, d'exclure des variables ayant trop de données manquantes, de regrouper des modalités d'une même variable.

Ainsi, les variables explicatives analysées sont les suivantes :

- Sexe (binaire)
- Habite à Rouen ou métropole (binaire)
- Né dans un pays étranger
- Situation familiale
- Nombre d'enfants
- Inactivité professionnelle
- Problème social (au moins un problème versus zéro)
- Au moins une addiction actuelle ou passée (binaire)
- Troubles psychiatriques
- Charge virale
- Fibrose (n'importe quelle méthode de mesure)
- Présence d'un traitement actuel ou passé (binaire)
- Médecin hépato-gastro-entérologue référent

Par ailleurs, pour toutes les variables qui présentent au moins 20% de données manquantes dans au moins un des deux groupes, nous avons analysé si le manquement de la donnée était liée au groupe (rupture de suivi ou non). Les analyses sont faites en observation complète, cela signifie que les données manquantes sont exclues, sous l'hypothèse qu'elles sont manquantes au hasard, sans lien avec les caractéristiques du patient.

#### IV.3.2. Caractéristiques sociodémographiques

Les résultats sont présentés dans le tableau 1.



	Proportion parmi les cas (%)	Proportion parmi les témoins (%)	Odds Ratio	IC 95%	p
<b>Addiction</b>	<b>69</b>	<b>39</b>	<b>3,46</b>	<b>2-6,08</b>	<b>2,46x10<sup>-6</sup></b>
<b>Charge virale indétectable</b>	<b>31</b>	<b>68</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>3,84x10<sup>-7</sup></b>
<b>Absence de fibrose</b>	<b>60</b>	<b>44</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2,95x10<sup>-2</sup></b>
<b>Antécédent de traitement</b>	<b>60</b>	<b>78</b>	<b>0,43</b>	<b>0,23-0,77</b>	<b>3,05x10<sup>-3</sup></b>
<b>Médecin n°1</b>	<b>75</b>	<b>58</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>9,44x10<sup>-2</sup></b>

Tableau 2 : Comparaison médicale des cas et témoins

- Age, sexe, habitat

La moyenne d'âge  $\pm$  écart type était égale à  $55,4 \pm 14,2$  chez les cas et  $58,1 \pm 13,5$  chez les témoins, la différence n'était pas significative ( $p=0,10$ ). On ne notait pas de différence significative suivant le sexe.

On constatait une association positive significative ( $OR=1,68$  ;  $p=0,047$ ) entre la rupture de suivi et l'habitat dans la métropole de Rouen (la proximité du CHU).

- Lieu de naissance

Non significatif, peu de données manquantes ( $n=2$ )

- Emploi

Il y avait 72% d'inactifs parmi les cas, contre 42% parmi les témoins. L'inactivité était donc positivement associée à la rupture de suivi ( $OR=3,54$  ;  $p=0,0002$ ). Le nombre de données manquantes était très grand (54% chez les témoins et 28% chez les cas) et significativement moins fréquent chez les cas que chez les témoins ( $OR=0,33$   $p<0,0001$ ).

- Situation familiale

Concernant le statut matrimonial et le nombre d'enfants, pas de différence significative mise en évidence, mais le nombre de données manquantes était élevé.

- Problème social

En excluant les données manquantes, la présence d'un problème social (absence de logement fixe, antécédent d'incarcération, problème administratif) était fortement associé à la rupture de suivi ( $OR=5,16$  ;  $p<0,0001$ ). Les données manquantes étaient extrêmement fréquentes (64% des cas 46% et des témoins). La donnée était significativement plus souvent manquante chez les cas ( $OR=2,0$   $p=0,005$ ).

### IV.3.3. Comorbidités

Les résultats sont présentés dans le tableau 2.



- Présence d'une addiction

Parmi les cas, il y avait 69% d'addictions actuelles ou passées, contre 39% pour les témoins, (OR=3,46  $p<0,0001$ ). Il y avait plus de données manquantes dans le groupe des cas (n=20 soit 15%) que dans le groupe des témoins (n=5 soit 4%).

- Antécédents psychiatriques

La donnée sur les antécédents psychiatriques était significativement ( $p<0,0001$ ) plus souvent manquante chez les cas (41%) que chez les témoins (16%). En excluant ces données manquantes, la répartition des antécédents psychiatriques était significativement différente entre les groupes ( $p=0,02$ ) avec un peu plus d'épisodes dépressifs caractérisés chez les cas (n=18 soit 22%) que chez les témoins (n=20 soit 17%). Néanmoins, ce résultat est inexploitable du fait des données manquantes dont le statut pourrait renverser l'association.

#### IV.3.4.Caractéristiques de la maladie

- Charge virale

En excluant les données manquantes, on trouvait une répartition significativement différente ( $p<0,0001$ ) entre les cas et les témoins, avec surtout plus de charges virales indétectables dans le groupe des témoins (68%) que dans le groupe des cas (31%). Le taux de données manquantes était significativement ( $p=0,0004$ ) plus élevé parmi les cas (31%) que parmi les témoins (13%).

- Fibrose

En excluant les données manquantes, on trouvait une répartition significativement différente ( $p=0,03$ ) entre les cas et les témoins, avec surtout plus de fibroses au stade 0/1 chez les cas (60%) que chez les témoins (44%). Le taux de données manquantes était significativement plus élevé ( $p<0,0001$ ) chez les cas (26%) que chez les témoins (6%).

	Odds ratio (IC95)	p
Sexe féminin	1	référence
Sexe masculin	0,81 (0,42 ; 1,57)	0,53
Âge < 65 ans	1	référence
Âge ≥ 65 ans	1,66 (0,74 ; 3,71)	0,22
Né dans un pays étranger	1,30 (0,58 ; 2,94)	0,52
Résident de l'agglomération de Rouen	1,14 (0,60 ; 2,16)	0,70
<b>Addiction active ou ancienne</b>	<b>4,83 (2,15 ; 10,85)</b>	<b>0,0002</b>
Traitement actuel ou ancien	0,85 (0,38 ; 1,89)	0,69
Médecin N°1	1	référence
Médecin N°2	0,50 (0,24 ; 1,05)	0,067
Autres médecins	0,76 (0,26 ; 2,19)	0,61
<b>Charge virale indétectable</b>	<b>1</b>	<b>référence</b>
<b>Log(Charge virale) &gt; 0 et &lt; 4</b>	<b>4,54 (1,03 ; 20,01)</b>	<b>0,0454</b>
<b>Log(Charge virale) 4-6</b>	<b>5,57 (2,51 ; 12,35)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Log(Charge virale) &gt; 6</b>	<b>4,35 (1,68 ; 11,22)</b>	<b>0,003</b>
Fibrose 0/1	1	référence
Fibrose 2 ou 3	0,83 (0,37 ; 1,86)	0,65
Fibrose 4	0,68 (0,29 ; 1,61)	0,38

Tableau 3 : Modèle de régression logistique estimé avec imputation multiple expliquant la rupture de suivi.

#### IV.3.5 Prise en charge

- Hépatogastroentérologue référent

Deux médecins faisaient l'essentiel de l'activité. La répartition des cas et témoins entre médecins différait significativement ( $p=0,009$ ) avec plus de suivi par le médecin N°1 chez les cas (75%) que chez les témoins (58%) et moins de suivi par le médecin N°2 chez les cas (17%) que chez les témoins (34%).

- Historique des traitements

En excluant les données manquantes, le taux de traitement était significativement plus bas ( $p=0,003$ ) chez les cas (60%) que chez les témoins (78%) avec  $OR=0,43$  ( $IC_{95\%} : 0,23 ; 0,77$ ). Le taux de données manquantes concernant la présence (ancienne ou actuelle) d'un traitement antiviral différait significativement ( $p<0,0001$ ) entre cas (21%) et témoins (2%).

#### IV.4. Analyse multivariée

Pour l'analyse multivariée, nous avons exclu toute variable ayant un taux de données manquantes global (cas+témoins) supérieur ou égal à 25%. Il restait alors neuf variables explicatives. Les données manquantes étaient corrélées entre elles. Les facteurs les plus fortement associés à la rupture de suivi dans ce modèle sont les addictions et la charge virale détectable (*tableau 3*). L'effet de la fibrose semble s'estomper dès que la charge virale est incluse dans le modèle.

Raison de rupture de suivi (une seule raison)	Effectif (n=97)
Perte de vue par le médecin traitant	19
Comorbidité active interférant avec la prise en charge	19
- <i>Comorbidité addictive</i>	11
- <i>Comorbidité psychiatrique</i>	5
- <i>Autre (néoplasie, précarité sociale, AVC)</i>	3
Médecin traitant ne sait pas ou ne veut pas communiquer	17
Pathologie suivie par le médecin traitant ou l'infectiologue	12
Patient adressé au CHU par le médecin, mais ne s'y rend pas	12
Déménagement	11
Prise en charge dans un autre centre de soins	7

Tableau 4 : Causes déclarées de rupture de suivi lorsque le médecin traitant a été joint.

#### IV.5. Devenir des perdus de vue

Sur les 137 cas, quatre médecins traitants (3%) n'étaient pas identifiables et 36 (26%) n'étaient pas joignables. La raison principale était une cessation d'activité. Certains généralistes suivaient plusieurs patients de la population. Concernant les 97 patients (71%) pour qui nous avons contacté le médecin traitant, nous avons demandé le délai entre notre appel et la dernière consultation avec le patient : 41 patients (30%) avaient été vus dans les 3 mois, huit (6%) dans un délai de 3 à 6 mois, 13 (9%) dans un délai de 6 mois à un an et 35 (26%) n'avaient pas été vus depuis au moins un an.

Les causes déclarées de rupture de suivi se répartissaient comme décrit dans le *tableau 4*.



	<b>Suivi effectif en MIT</b>	<b>Infection active ou guérie par le VHC</b>	<b>Indication à un suivi en HGE</b>	<b>Commentaire</b>
1	Suivi MIT	guéri	Suivi HGE non indiqué	
2	Suivi MIT	guéri	Suivi HGE non indiqué	
3	Suivi MIT	guéri	Suivi HGE non indiqué	
4	Suivi MIT	Infection active	Suivi HGE non indiqué	Traitement AAD en cours décidé en RCP
5	Suivi MIT	Infection active	Oui (fibrose F4)	Adressé en HGE par MIT mais réticent
6	Pas de suivi MIT	guéri	Oui (fibrose F2)	Suivi possible à Paris
7	Pas de suivi MIT	Infection active	Oui (bilan non réalisé)	Situation irrégulière, probable expulsion du territoire français.

Tableau 5 : Devenir des patients co-infectés perdus de vue

#### IV.6. Les patients co-infectés VIH/VHC

Parmi les sujets perdus de vue, sept patients étaient co-infectés par le VIH. Cinq sont toujours suivis par un infectiologue du CHU, parmi lesquels un seul patient a une indication à un suivi par un hépatologue (fibrose F4). Deux personnes ne sont plus suivies dans le service de Maladies Infectieuses et Tropicales (MIT) du CHU.



## V. DISCUSSION

### V.1. Discussion des principaux résultats

L'hépatite virale C est une maladie potentiellement grave, transmissible, elle constitue un réel problème de santé publique. Les AAD permettent la guérison, et l'accès au traitement est désormais universel en France. Ainsi, l'objectif est de mettre fin à l'épidémie en 2020. Dans ces conditions, il est primordial de s'intéresser au sort des sujets diagnostiqués qui échappent au système de soins : les perdus de vue. Y a-t-il un profil, des facteurs de risque ? Que sont-ils devenus, leur médecin traitant en sait-il plus ? Ce sont les questions auxquelles nous avons tenté de répondre. Il s'agit d'un travail original, la première étude de ce type à notre connaissance.

Nous avons fixé de manière arbitraire la définition de la rupture de suivi à deux ans, puisque le suivi est régulier (tous les 6 mois à un an selon la gravité), et les délais de rendez-vous sont parfois de plusieurs mois. Ce délai de deux ans nous paraît raisonnable pour admettre que le patient est en rupture de soins spécialisés. Nous nous sommes intéressés seulement aux « vrais » perdus de vue, c'est-à-dire que nous avons éliminé les dossiers des personnes en rupture de suivi mais dont la raison était consignée.

Nous avons objectivé que 14% des patients (137/970) étaient perdus de vue. Nous ne pouvons comparer cette proportion à d'autres chiffres pour la même pathologie en population générale française puisqu'il n'existe pas à notre connaissance de donnée disponible. Si l'on s'intéresse à d'autres pathologies, 15% peut paraître peu. En effet, une enquête non publiée<sup>51</sup> s'intéressant au suivi à 5 ans d'une chirurgie bariatrique au CHU de Rouen objectivait un taux de perte de vue de 51,4%. Cependant, l'hépatite C est une pathologie potentiellement curable en quelques semaines depuis la mise à disposition des AAD, ce qui devrait motiver à un suivi optimal.

Parmi les 294 dossiers analysés initialement (147 perdus de vue comparés à 147 témoins, cf *diagramme de flux p. 68*), on déplorait 17 décès (6%). La cause était secondaire à



une complication hépatique dans 10 cas (cinq parmi les perdus de vue et cinq parmi les témoins) et autre dans sept cas (cinq parmi les perdus de vue et deux pour les témoins). Les décès de cause non hépatique reflètent bien la surmortalité dans cette population, du fait d'un mode de vie à risque<sup>10</sup> et des atteintes extra-hépatiques de l'hépatite C<sup>12</sup>. Certains décès liés aux complications hépatiques auraient probablement pu être évités si le patient n'avait pas interrompu le suivi.

18% des cas sont nés à l'étranger, en priorité en Europe de l'Est. Or, dans une grande enquête épidémiologique française<sup>4</sup>, l'estimation la plus élevée du taux de prévalence des anticorps anti-VHC était observée pour les personnes nées au Moyen-Orient : 11,28% ; IC95% [1,90-45,45] et l'estimation la plus faible : 0,69% ; IC95% [0,49-0,96] est retrouvée chez les personnes nées en Europe. Nous pouvons supposer que cette différence est liée au fait que les mouvements migratoires ne sont pas homogènes selon les régions.

Plus de la moitié de notre population était inactive, ce qui pourrait représenter un marqueur de précarité sociale, facteur associé à une infection par l'hépatite C<sup>4</sup>. Enfin, 9% avaient un antécédent d'incarcération, ce qui rappelle que la prévalence des hépatites est plus élevée en détention qu'en population générale.

Le mode de contamination majoritaire de nos patients était l'usage de drogue. Ceci fait écho aux données de la littérature<sup>4</sup> qui nous indique que l'estimation du taux de prévalence est nettement plus élevée chez les personnes qui ont utilisé des drogues par voie IV au moins une fois dans leur vie (55,48% versus 0,64%), et chez celles qui ont utilisé des drogues par voie nasale (8,93% versus 0,63%).

Un tiers des cas avaient un trouble de l'usage de l'alcool, actif ou en rémission, donnée essentielle à prendre en compte pour le suivi de l'hépatopathie après RVS, et qui influence l'adhésion aux soins<sup>32</sup> par les troubles cognitifs et les troubles de l'humeur alcoolo-induits. L'effet neurotoxique des substances psycho actives est bien connu. L'évaluation neuropsychologique révèle 50 à 70% de déficits cognitifs légers chez des patients alcoolo-dépendants, et 10 % de troubles sévères<sup>52</sup>. Les troubles des fonctions exécutives liés à la consommation de produits rend difficile l'organisation pour se rendre à un rdv, en particulier tôt le matin, et si le délai de rdv est long.



48% des patients avaient une charge virale détectable au moment de la rupture de suivi et 31% n'avaient pas effectué la PCR. Il s'agirait donc pour la majorité de la cohorte de patients virémiques, avec des co-facteurs d'aggravation de l'hépatopathie. Au-delà du risque individuel, la virémie signe la persistance d'un réservoir viral.

Au moins 16% des cas étaient à un stade de fibrose F3/F4, associé à un risque de survenue à court terme des complications de l'hépatopathie.

La prise en charge escomptée avant la rupture de suivi était active pour la plupart des patients, seuls 17% étaient en suivi post traitement et 2% en suivi simple sans traitement proposé. Ce résultat semble indiquer que la perte de vue serait souvent associée à la peur du traitement. Il s'agissait en l'occurrence de l'interferon (puisque l'étude a eu lieu avant 2014) réputé pour ses effets secondaires, en particulier neuropsychiatriques. Les hépatologues évoquaient régulièrement l'arrivée de nouveaux schémas thérapeutiques sans interferon, ce qui aurait dû maintenir les patients dans le soin, mais il n'y avait pas de date précise énoncée.

Les facteurs de risque de perte de vue étaient : l'habitat à proximité du CHU (OR = 1,68), l'existence d'un problème social (OR= 5,2), l'inactivité (OR = 3,54). Il peut paraître étonnant que la proximité soit un facteur de risque de perte de vue, il semble y avoir un biais de confusion. Nous pouvons toutefois émettre l'hypothèse que les patients au logement précaire avaient une adresse officielle à Rouen mais que des conditions de vie instables ne favorisaient pas l'observance du rendez-vous.

L'existence d'un problème social et l'inactivité comme facteurs de risque de perte de vue corroborent l'observation de la PASS de Chambéry<sup>29</sup> où le taux de rupture de suivi était de 50% dans cette population précarisée.

Les témoins avaient été plus traités (sans que la différence soit significative) et avaient une proportion significativement plus importante de charge virale indétectable ( $p < 0,0001$ ), ce qui semble cohérent. L'hépatite C chronique est une pathologie qui peut rester asymptomatique pendant des années, ou se manifester par des signes aspécifiques, ce qui ne facilite pas l'adhésion à un suivi. Les cas sont-ils à un stade plus précoce que les témoins ? Ils avaient un score de fibrose moins élevé que les témoins, on peut supposer qu'ils aient une maladie à un stade moins avancé, et que le fait de ne pas ressentir les conséquences de l'hépatopathie soit en lien avec la rupture de suivi.





L'ancienneté du diagnostic n'était pas significativement différente ( $p=0,33$ ) entre les cas (13,8 ans  $\pm$  7,6) et les témoins (14,7 ans  $\pm$  7,4). On peut donc supposer que la forme des cas est moins sévère que la forme des témoins, en gardant toutefois des réserves du fait du grand nombre de données manquantes, manifestement non lié au hasard. Le fait de ne pas réaliser les examens complémentaires est très souvent associé à la perte de vue dans la littérature<sup>27,28</sup>.

La différence de suivi entre les médecins est probablement liée au fait que l'un des deux hépatologues a une patientèle plus à risque de rupture de suivi que le deuxième médecin. Etant plus impliqué dans le réseau associatif et le partenariat avec les CSAPA, les centres de détention, cet hépatologue reçoit plus les patients addicts. L'attitude des médecins est évoquée par les UD dans l'étude Coquelicot<sup>43</sup> : on peut imaginer que certains thérapeutes peuvent avoir des propos jugeant ou moralisateurs envers les patients, peuvent appréhender l'adhésion au traitement, la tolérance ou le risque de réinfection. Cependant, dans notre enquête, le généraliste n'a jamais mis en avant l'attitude de l'hépatologue comme élément déclencheur de la rupture de suivi.

En analyse multivariée, les facteurs les plus fortement associés à la rupture de suivi sont les addictions et le fait d'avoir une charge virale détectable. Cette dernière s'explique facilement par le fait que les cas sont moins traités que les témoins, même si cet item ne ressort pas de manière significative dans nos statistiques par manque de données.

Concernant les addictions actuelles ou passées comme facteur de risque de rupture de suivi, les données de la littérature sont hétérogènes. A l'ère de l'interféron, l'usage de drogue était un facteur de risque de rupture de suivi<sup>28,30,27</sup>. Il faut préciser que la conférence de consensus de 2002 statuait que l'usage de drogue ou d'alcool constituait une contre-indication relative au traitement. Les médecins demandaient une abstinence d'alcool depuis six mois, ou un usage seulement ponctuel de drogue pour les toxicomanes avant de débiter la thérapie. Depuis l'avènement des AAD, l'adhésion au traitement des UD sous TSO semble comparable à la population générale<sup>31</sup>. L'observance des UD sans TSO n'est pas encore étudiée à notre connaissance. La consommation active d'alcool est le principal facteur de risque de mauvaise observance chez les UD sous TSO<sup>32</sup>.



L'appel du médecin généraliste a pu être réalisé pour 71% des cas. Il s'agit à notre connaissance de la première étude impliquant les médecins traitants dans la recherche des perdus de vue de l'hépatite C. Cette démarche présente plusieurs avantages : les médecins traitants sont les acteurs de première ligne auprès des patients et connaissent en général leur devenir, ils ont un rôle central dans la prise en charge et pouvaient réorienter le patient.

Nous proposons une reprise de suivi en indiquant le numéro du secrétariat si le patient souhaitait reprendre RDV. Nous avons suggéré aux médecins de proposer de reprendre le suivi spécialisé pour 70 patients (51%), en évoquant brièvement le contexte des antiviraux directs. Il n'a pas été proposé de reprise de suivi aux personnes ayant déménagé ou changé de centre de soins (20%). Suite à cette étude, certains patients ont été revus en consultation d'hépatologie, mais nous ne les avons pas comptabilisés.

Dans notre étude, on comptait au moins 19% de la population totale souffrant d'une comorbidité psychiatrique. Il est important de préciser que cette donnée n'était pas systématiquement renseignée dans les dossiers médicaux et a été largement sous-estimée. De ce fait, elle ne ressort pas comme facteur de risque significatif de perte de vue dans notre étude, mais elle est bien décrite dans la littérature<sup>30</sup>. Un patient souffrant de dépression a une faible estime de lui-même, une impression d'incurabilité, qu'il ne « mérite » pas de soin. Une psychose chronique rend difficile la prise en charge somatique, il est admis que l'espérance de vie des personnes psychotiques est réduite. De plus, la comorbidité psychiatrique sévère contre-indiquait le traitement par interféron, les patients ont pu interpréter à tort que leur hépatite C ne serait pas prise en charge.

Parmi les sept patients co-infectés par le VIH, l'infectiologue suivait la décroissance de la charge virale C après traitement pour quatre sujets, ce qui est logique pour simplifier les prises en charge. Seule une patiente avait une fibrose négligée par la malade elle-même. Il y avait finalement deux patients dont on ne savait pas l'évolution.

En ce qui concerne les personnes ayant un antécédent d'incarcération, on note que le dépistage (au moins à l'entrée en détention) et l'instauration du traitement sont bien réalisés par l'équipe de l'Unité Sanitaire, mais la répétition du dépistage après prise de risque et le relais avec la médecine de ville à la sortie de détention pourraient être largement améliorés.



## V.2. Limites de l'étude

Il s'agissait d'un travail rétrospectif, nous déplorons un grand nombre de données manquantes car non renseignées dans les dossiers médicaux (l'entretien médical ne peut ressembler à un questionnaire standard) ou lorsqu'il s'agit d'examens complémentaires, non réalisés par les patients. Le fait de ne pas réaliser les examens complémentaires est cependant une caractéristique constante dans les travaux sur les perdus de vue.

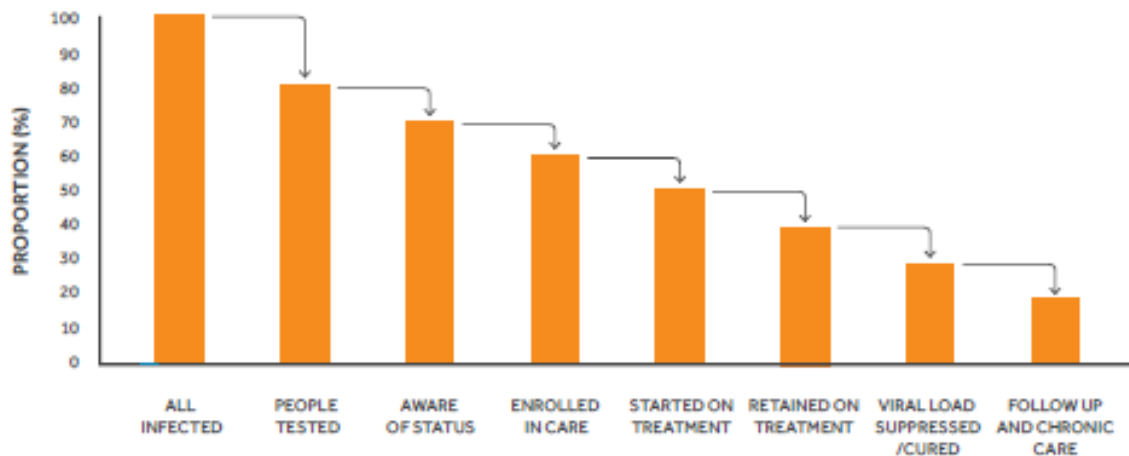
L'analyse du mode de vie se basait uniquement sur les données de la première consultation, car l'information est rarement actualisée dans les dossiers. Concernant les addictions, nous nous appuyions sur des données déclaratives, elles n'étaient pas toujours actualisées, étaient probablement sous estimées et le caractère fluctuant des consommations n'était pas pris en compte. De même, le recueil du statut vital ne suivait pas une procédure systématique, on peut imaginer un biais de classement.

L'étude était unicentrique, ce qui peut représenter un avantage si l'on veut optimiser le parcours de soins au niveau local, mais les résultats sont difficilement extrapolables.

Une donnée importante n'a pas été recueillie, c'est le nombre de consultations avant la rupture de suivi, or l'étude du COREVIH Haute-Normandie concernant les patients en rupture de soins pour le VIH objectivait comme seule différence significative un faible recours aux soins l'année qui précède la rupture<sup>35</sup>.

Il aurait pu être intéressant de contacter les patients afin de réaliser des entretiens qualitatifs avec un échantillonnage de cas afin de discuter des causes de la rupture de suivi, mais il ne nous a pas paru légitime de faire cette démarche, en respectant la liberté individuelle de chacun à se soigner ou non.

Nous étudions la rupture de suivi, qui nécessite par définition de laisser plusieurs années de recul, et le recueil des données sur les dossiers informatique et papier a été fastidieux. Ainsi, l'étude a été réalisée avant la mise à disposition des AAD, avant la mise en place du programme d'Education Thérapeutique du Patient (ETP), et l'adhésion à la prise en charge est déjà certainement différente à l'heure actuelle.



CONTINUUM OF SERVICES – CASCADE OF CARE



Figure 12 : Cascade de soins<sup>3</sup>

Fig. 8. Cascade of care for HCV infection, by WHO region, 2015

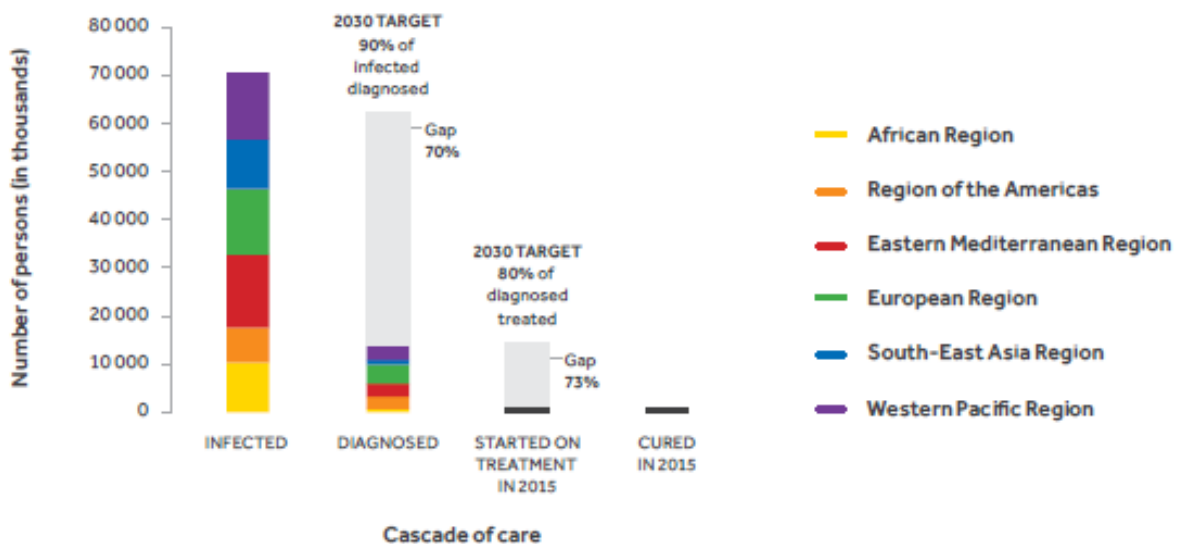


Figure 13 : Cascade de soins dans le monde et cibles pour 2030<sup>3</sup>.

**Notre population était en majorité constituée de personnes ayant ou ayant eu un usage de produits psychoactifs, on retrouve l'addiction comme premier facteur de risque de perte de vue et première cause évoquée par les généralistes.**

**L'épidémiologie française de l'hépatite C va certainement changer ces prochaines années, puisque les traitements sont efficaces chez les sujets observants. Les personnes qui ont été contaminées par des actes liés aux soins ont globalement un profil observant, et vont certainement guérir.**

**La file active sera donc principalement constituée de personnes migrantes, précaires et de sujets qui prennent des risques sexuels ou des substances psycho-actives, qu'ils soient non dépistés, en rupture de suivi ou réinfectés.**

**Nous accentuerons la suite de l'analyse sur la comorbidité addictive.**

### V.3. Perspectives : optimisation de l'offre de soins

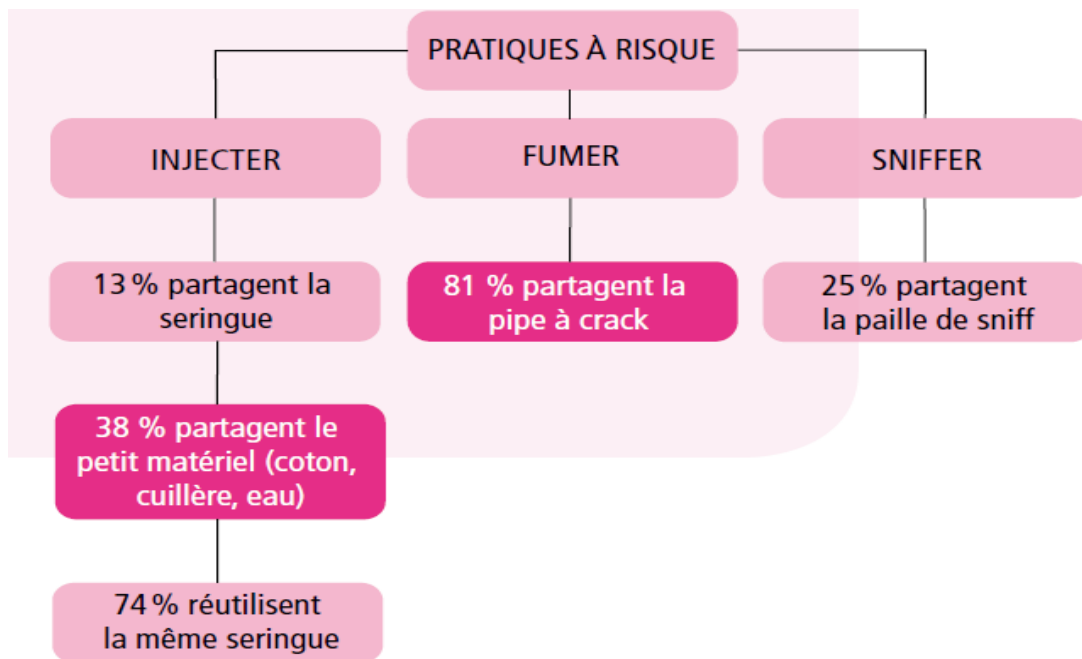
Notre étude retrouvant 15% de rupture de suivi pour une pathologie grave, transmissible et curable doit nous interroger sur l'organisation de notre système de soins. L'OMS résume dans la *figure 12* les étapes nécessaires du parcours de soins et le risque de rupture de suivi à chaque stade. Chaque étape représente un levier à améliorer afin d'optimiser la prise en charge des patients.

#### V.3.1. Prévention primaire : l'information du public

Même si des efforts de prévention primaire ont été réalisés ces dernières années et qu'ils ont porté leurs fruits, l'information sur les modes de transmission du VHC doit continuer à s'améliorer, en particulier chez les publics les plus à risque de contracter le virus.

L'effet des politiques de réduction des risques et des dommages est prouvé. Une étude sur une cohorte d'Amsterdam démontre que la participation aux programmes d'échange de seringues et de distribution de matériel stérile réduit le risque d'infection par VIH et VHC<sup>54</sup>. Nous attendons les données issues de l'expérimentation des salles d'injection à moindre risque, ce qui devrait participer à la réduction de l'incidence des hépatites virales.





*Figure 14 : Pratiques à risque chez les UD, enquête COQUELICOT*

L'enquête Coquelicot<sup>53</sup> mentionnait que parmi 1462 personnes UD interrogées, 42% ne connaissent pas tous les modes de transmissions, en particulier concernant le partage du petit matériel servant à l'injection (*fig 14*).

Il ne faut pas négliger l'apport des groupes de pairs, des groupes d'usagers dans le partage d'informations. On parle désormais de « patient-expert », il s'agit d'anciens patients partageant le même langage que les malades, formés, et intégrés à l'équipe de soins.

L'Expérience proLAR<sup>55</sup> en Norvège évaluait l'impact de l'information sur l'hépatite C par les pairs dans les centres de délivrance de TSO, sous forme d'atelier. Cette organisation a montré que les patients sous TSO séropositifs ou non pour le VHC sont soucieux de recevoir une information claire et précise. 99 % des personnes ayant bénéficié des ateliers voulaient à leur tour informer d'autres sujets. Cette organisation a été invitée à former le personnel et les patients d'autres centres de TSO.

Il existe aussi de nombreux supports papiers (ASUD...) ou via internet ([www.psychoactif.org](http://www.psychoactif.org)) qui favorisent l'échange de savoirs.

### V.3.2. Prévention secondaire : le dépistage

En France, le taux de dépistage du VHC est relativement haut, c'est le meilleur d'Europe<sup>56,57</sup>. Depuis le 1<sup>er</sup> août 2016, un Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) peut être réalisé, par une personne habilitée, qu'elle soit membre d'une structure médico-sociale ou associative. Il s'agit d'un test sur sang capillaire, ou salive si la ponction sanguine est impossible. Ce dispositif devrait permettre d'améliorer le dépistage du VHC, en particulier chez les populations peu médicalisées ou dont le réseau veineux est déficient.

Il est important de sensibiliser les patients sur le fait que le dépistage doit être répété régulièrement, après chaque prise de risque.



A Rouen, il devrait être possible de rendre plus systématique les dépistages VHB et VHC en CSAPA en sensibilisant plus et mieux les équipes médicales et paramédicales à cette problématique. L'association AIDES intervient déjà régulièrement en partenariat avec les services d'addictologie, pour donner des informations sous forme d'atelier ou réaliser des TROD. Le service d'addictologie du CHU de Rouen participe actuellement à un protocole de recherche, qui met à disposition un test buvard, permettant à partir d'une goutte de sang de déterminer la sérologie mais aussi la charge virale qualitative. Contrairement au TROD, le résultat n'est pas immédiat.

Après le dépistage viral, il est primordial d'évaluer le stade de fibrose hépatique. Le FibroScan® permet de passer du stade de dépistage, peu concret pour le patient, au diagnostic, avec visualisation instantanée de la fibrose. La maladie devient visible, concrète.

Afin d'augmenter le nombre de patients diagnostiqués dans une population cible et de limiter le risque de rupture de suivi, une équipe d'Ile de France a évalué la faisabilité du FibroScan® dans des structures de type CSAPA, CAARUD<sup>59</sup>. L'acceptation de l'évaluation par FibroScan® était excellente (97,6 %). 19,7 % présentaient une fibrose modérée à sévère et que 9,5 % avaient une cirrhose. En analyse multivariée ajustée sur l'âge et le sexe, les facteurs significativement associés à un score de fibrose supérieur ou égal à 7 Kpa sont : être ou avoir été injecteur, prendre un TSO, consommer de l'alcool quotidiennement ( $p < 0,001$ ).

Il est nécessaire d'adapter le parcours de santé pour atteindre les populations à risque, comme le parcours « bas seuil » adapté au milieu précaire en Ile de France<sup>60</sup>, fruit d'une collaboration de plusieurs centres ressources (CSAPA, CAARUD, associations de migrants, unités sanitaires des prisons, centres de dépistage, Centre Médico-Social, médecins généralistes...) pour optimiser le dépistage (TROD). Si le test est positif, les structures obtiennent un rendez-vous rapide avec le service d'hépatologie (24 à 72h) pour la suite de la prise en charge, incluant une aide administrative et sociale.

Ainsi, l'idéal serait un « hépatologue mobile » qui pourrait se rendre auprès du patient, hors de l'hôpital. En attendant des moyens humains supplémentaires, il semble important d'investir dans un fibroscan mobile et de former le personnel des CSAPA et CAARUD de la région à l'utiliser. Un dépistage du VHC aujourd'hui doit comporter un diagnostic de la fibrose hépatique. Couplé au TROD et test buvard, le dépistage deviendra optimal.

<p><b>SEUL 1% DES FRANÇAIS PEUT SE PERMETTRE D'AVOIR UNE HÉPATITE C.</b></p> <p><u>Signez la pétition pour faire baisser le prix des médicaments sur <a href="http://www.leprixdelavie.com">www.leprixdelavie.com</a></u></p> 	<p><b>1 MILLIARD D'EUROS DE BÉNÉFICE, L'HÉPATITE C ON EN VIT TRÈS BIEN.</b></p> <p><u>Signez la pétition pour faire baisser le prix des médicaments sur <a href="http://www.leprixdelavie.com">www.leprixdelavie.com</a></u></p> 
--	---

*Figure 15 Campagne d'information de MEDECINS DU MONDE*

### V.3.3. Accès au traitement

L'accès au traitement antiviral est désormais universel en France, on parle de « test and treat ». La situation est bien différente dans la majorité des pays du monde. Selon l'OMS<sup>81</sup>, seuls 7,4% des malades dépistés ont accès au traitement. Sur 5,5 millions de personnes traitées en 2015, seulement un demi-million de personnes a bénéficié des AAD.

Plusieurs associations dont MEDECINS DU MONDE dénoncent l'inadéquation entre le coût réel du traitement et le coût demandé par les laboratoires pharmaceutiques, rendant périlleux le remboursement par les assurances maladies des pays riches, et impossibles dans la grande majorité des pays concernés par l'épidémie.

Par exemple, d'après le VIDAL 2017, l'association SOFOSBUVIR-LEDIPASVIR coûte 43.092 euros pour 12 semaines de traitement. L'Inde a commercialisé un générique de SOFOSBUVIR pour 325 dollars US pour 12 semaines de traitement, et des chercheurs estiment que la fabrication d'un générique de DACLATASVIR-SOFOSBUVIR coûterait 200 dollars US pour 12 semaines de traitement<sup>61</sup>. Depuis la dernière négociation ministérielle en 2017, les laboratoires ont tous aligné leur prix à environ 30.000 € pour douze semaines de traitement. Les firmes pharmaceutiques argumentent en évoquant les coûts de la recherche et du développement, de la communication.

Le plaidoyer doit se poursuivre à travers le monde pour mettre fin à l'épidémie.

Pour le moment, en France, seuls les hépato-gastro-entérologues, internistes et infectiologues exerçant en milieu hospitalier sont habilités à prescrire les AAD. Dans un objectif d'éradication de l'épidémie, il semble important d'élargir cette habilitation à tous les médecins travaillant au quotidien avec les personnes porteuses d'une hépatite C (addictologues, médecins travaillant dans les PASS, CSAPA, centres de détention, hôpitaux psychiatriques, structures associatives en lien avec les personnes précaires...), en gardant la possibilité de présenter les dossiers complexes en RCP. Au CHU de Rouen par exemple, il existe une RCP hépatites hebdomadaire depuis novembre 2015.



Une autre possibilité serait d'organiser des consultations avancées de l'hépatologue hors du service, avec des vacations dans les structures de soins fréquentées par les personnes qui ne se rendent pas au CHU. L'objectif serait de créer au moins un premier contact pour faciliter la suite de la prise en charge. Ainsi, un dentiste et une généraliste se déplacent au CAARUD de La Boussole pour approcher les personnes exclues du système de soins, et l'échange se crée autour d'un café.

#### V.3.4. Prévention tertiaire : l'Education Thérapeutique

Depuis quelques années, la Haute Autorité de Santé s'est engagée à promouvoir l'information des malades par la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP).

Le rapport Dhumeaux<sup>8</sup> explique l'importance de l'implication des différents acteurs suivants dans l'ETP : le patient, l'hépto-gastro-entérologue, l'infirmière coordinatrice, le médecin traitant, l'assistante sociale, le pharmacien, le psychologue, la diététicienne, le kinésithérapeute, l'addictologue, l'infectiologue, ainsi que les associations de patients.

Au CHU de Rouen, une infirmière coordonne le programme d'ETP depuis 2012. Elle reçoit les patients avant l'initiation du traitement et les revoit régulièrement pendant le processus thérapeutique.

L'ETP améliore significativement l'adhésion au traitement et la réponse virologique, particulièrement chez les patients les plus difficiles à traiter<sup>62</sup>. La recherche a aussi montré que la diminution du nombre de re-traitement constituait une source de réduction importante des coûts<sup>62</sup>.

Le lieu de délivrance du traitement est à prendre en compte : l'étude PREVAIL conduite aux États-Unis<sup>32</sup> compare les stratégies d'administration des AAD chez des UD substitués, pour la plupart consommateurs. La première stratégie repose sur la délivrance du traitement par un soignant au sein du centre de substitution en même temps que la délivrance des traitements de substitution par opiacés. La seconde repose sur un soutien à l'observance par la participation hebdomadaire à un groupe de pairs au sein du centre de substitution. Elles sont comparées à une prise individuelle et autonome du traitement par le patient. L'observance est évaluée par l'utilisation de piluliers électroniques et par des questionnaires patients.





L'observance était meilleure dans le groupe IDE que dans les 2 autres bras (versus individuel  $p = 0,0008$ , versus groupe  $p = 0,0003$ ). Il existait une tendance en faveur d'une meilleure RVS dans le bras IDE (98 % IDE, 93,8 % groupe et 90,2 % individuel), sans différence significative. Les consommations de drogue n'étaient pas modifiées pendant le traitement et n'avaient pas d'impact sur la RVS.

Cette étude montre la pertinence et l'efficacité de stratégies de traitement conduites sur les lieux de prise en charge des UD et démontre le bénéfice d'un suivi infirmier "rapproché" sur l'observance et l'efficacité du traitement.

Une autre publication démontrait que les patients avec comorbidité psychiatrique achevaient plus le traitement lorsqu'ils avaient un accompagnement<sup>68</sup>.

L'équipe du Mount Sinai Hospital, à New York, a développé deux applications numériques<sup>63</sup> :

- Prep-C (Psychosocial Readiness Evaluation and Preparation for hepatitis C treatment) est un outil de préparation au traitement, destiné aux professionnels, s'appuyant sur un site, PrepC.org. Il permet de réaliser une évaluation médicosociale en 9 points du patient, afin d'identifier ses besoins pour l'optimisation du traitement avant son instauration (motivation, information, adhésion aux soins, auto-efficacité, stabilité et soutien social, usage de substances psychoactives et d'alcool, stabilité psychiatrique, niveau d'énergie et fonctionnement cognitif).

- le kit HepCure : le site permet aux professionnels une gestion des dossiers des patients, avec possibilité d'en ouvrir l'accès à d'autres professionnels et de communiquer avec le patient. Il fournit des algorithmes d'aide à la décision thérapeutique, des formations hebdomadaires sur cas clinique et des d'avis d'experts. L'application mobile permet aux patients de rester en lien avec les soignants, d'accéder à des outils éducatifs, de savoir quels sont les traitements envisageables, de s'autoévaluer pour la préparation au traitement, de suivre sa progression, les symptômes, les résultats biologiques.

Enfin, l'ETP est un outil majeur à développer pour limiter le risque de réinfection après guérison spontanée ou après traitement de l'hépatite C.



### V. 3.5. Adhésion aux soins

On connaît le problème fréquent de temporalité des patients addicts, se manifestant par l'oubli, la perte du RDV. Il est d'autant plus difficile d'y remédier lorsque le délai pour un premier rendez-vous d'hépatologie excède plusieurs mois.

Une étude en addictologie au CHU de Rouen a évalué l'impact de la proposition d'un délai court de consultation pour un 1<sup>er</sup> RDV de prise en charge de l'alcoolodépendance. Le raccourcissement du délai de 24,8 jours à 10,2 jours permet d'améliorer de manière significative l'observance du suivi à 3 mois (1/3 à 1/2)<sup>64</sup>.

Il semblait nécessaire de diminuer le délai de rendez-vous, c'est ce qui a été mis en place récemment dans le service d'HGE du CHU. Une convention a été signée entre le CHU, et les structures réalisant des dépistages du VHC dans les populations cibles (UD, HSH), à l'aide de l'outil TROD. Pour le moment, il s'agit de AIDES, La Boussole, L'ENIPSE, La Station, mais tous les Centres Gratuits d'Information, Dépistage et de Diagnostic (CeGIDD) et les CAARUD de la région Normandie seront destinataires de ce protocole. Si un patient a un test positif pour le VHC, la personne qui a effectué le TROD envoie un mail aux hépatologues sur une adresse dédiée ([Depistage.Hepatite@chu-rouen.fr](mailto:Depistage.Hepatite@chu-rouen.fr)), et le patient est vu en consultation spécialisée dans les 10 jours.

Cette démarche semble parfaitement adaptée pour améliorer l'adhésion aux soins, et il serait utile que des moyens humains supplémentaires soient disponibles pour généraliser cette prise en charge rapide à tous les nouveaux patients diagnostiqués dans la région.

Depuis que l'équipe de liaison en addictologie à l'hôpital Charles Nicolle s'est étoffée, les prises en charge conjointes semblent facilitées. Travailler sur le même site géographique facilite le dialogue et les prises en charge rapides.

Il existe désormais au CHU de Rouen un système d'envoi de SMS la veille du rdv pour améliorer l'observance. C'est un bon système, à condition que le patient n'ait pas changé de numéro, perdu son téléphone, comme on peut souvent l'observer auprès des publics précaires.



Il serait utile et peu contraignant de recontacter les patients qui n'ont pas honoré leur rdv en HGE, ce travail pourrait être demandé à la secrétaire ou à l'IDE d'ETP. En effet, il est admis en cancérologie que les infirmières réalisent un suivi téléphonique pour s'assurer de la tolérance de la cure de chimiothérapie et du suivi.

On pourrait envisager de mettre en place la coordination du suivi par un référent (Educateurs, IDE CSAPA, IDE Education thérapeutique, Médiateur santé).

#### V.3.6. Prise en charge des troubles liés aux substances psycho-actives

Chez les UD ayant des problèmes sociaux, des antécédents de maladie psychiatrique et chez ceux ayant une utilisation plus fréquente de drogues pendant le traitement, le risque d'une observance et d'une RVS plus faibles nécessite une surveillance étroite pendant le traitement (Classe I, Niveau B)<sup>20</sup>.

Il peut y avoir un avantage à prendre en charge simultanément la maladie addictive et l'hépatite C, en créant une double motivation, et en profitant de la mise en route d'un traitement pour travailler la réduction des consommations d'alcool.

Le rapport Dhumeaux<sup>8</sup> recommande une prise en charge multidisciplinaire, en particulier l'avis d'un addictologue et/ou d'un psychiatre pour tout patient dépendant. L'objectif à viser est une stabilisation des consommations et des conditions de vie afin de favoriser une bonne observance du traitement.

Les recommandations de prise en charge de l'hépatite C chez les UD<sup>20</sup> préconisent de conseiller aux UD de modérer leur consommation d'alcool, ou de s'abstenir en cas de preuves de maladie hépatique au stade avancé (Classe I, Niveau A), mais l'arrêt de l'injection n'est pas nécessaire pour limiter la progression du VHC (Classe IIa, Niveau C). Aucune toxicité hépatique n'a été rapportée pour l'héroïne ou la méthadone. La buprénorphine augmente occasionnellement les transaminases. La méthylène-dioxymétamphétamine (MDMA) provoque dans de rares cas une insuffisance hépatique aiguë, et on connaît peu de choses sur la toxicité hépatique liée à la méthamphétamine. L'hépatotoxicité du cannabis reste controversée<sup>20</sup>.

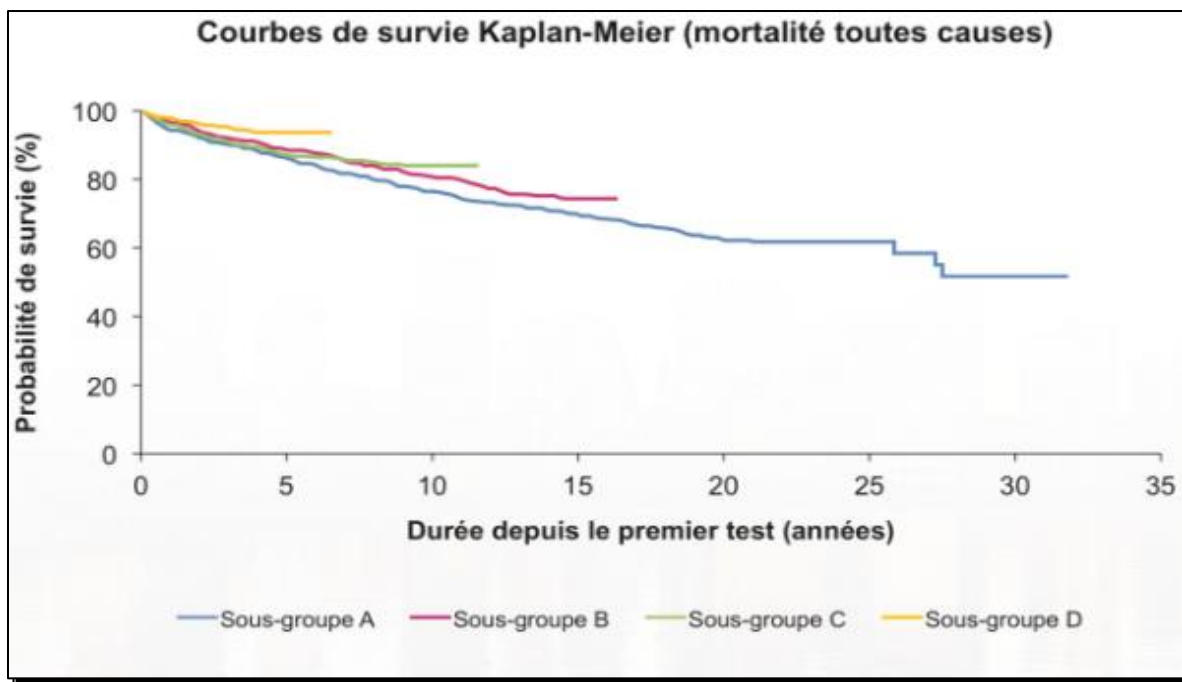


Figure 16 : Mortalité des patients VHC positifs selon le type de prise en charge

### V.3.7. Vers une prise en charge globale

La mise à disposition à grande échelle du traitement antiviral pour stopper l'épidémie est nécessaire mais ne suffira pas. Pour optimiser son effet, le traitement doit être associé à une prise en charge globale, qui proposerait une offre de prévention et de soins permettant d'agir sur l'ensemble des facteurs de risque dans cette population. Le médecin traitant a un rôle clé dans le réseau de soins.

Au Royaume Uni<sup>65</sup>, grâce à une cohorte de 3 122 patients porteurs d'une hépatite C suivis depuis 1994, des auteurs ont comparé l'efficacité de quatre parcours de soins :

- cohorte A (n = 688) : avant 1999, suivi de patients en ambulatoire
- cohorte B (n = 634) : 1999-2004, soins spécifiques dans une structure spécialisée
- cohorte C (n = 593) : 2004-2009, développement d'un parcours de soins personnalisé
- cohorte D (n = 1 207) : 2009- 2014, TROD en routine dans les services d'addictologie, échanges de seringues et augmentation des lieux de consultations ambulatoires dans la région.

Les résultats montraient que le nombre de sujets pouvant accéder aux traitements dans la première année suivant le diagnostic est passé de 26,3 % à 63,4 %. Le taux de réponse virologique soutenue s'est amélioré : de 61,6 % à 77,4 %. La mortalité toutes causes confondues a diminué, de 33,7 % dans la cohorte A à 4,5 % dans la cohorte D (*figure 16*).

La modélisation mathématique publiée par l'équipe de Cousien<sup>66</sup> confirme cette idée selon laquelle la prise en charge globale est la méthode la plus efficace pour traiter le plus grand nombre d'usagers de drogues.





## VI. CONCLUSION

Dans notre étude, la rupture de suivi spécialisé concerne 14% des personnes infectées par l'hépatite C.

Les facteurs de risque de perte de vue sont la comorbidité addictive et la précarité sociale. Les médecins traitants ont confirmé que l'usage de substance était le principal obstacle à l'adhésion aux soins.

Ces résultats interrogent sur l'organisation actuelle de notre système de soins, qui ne conviendrait pas à un certain nombre de malades, en particulier les patients addicts et précaires. Dans un objectif de mettre un terme à l'épidémie d'hépatite C, c'est la prise en charge multidisciplinaire et globale des personnes qui doit être améliorée.

Il sera intéressant d'étudier l'évolution de la rupture de suivi après mise en place des antiviraux à action directe et de l'Education Thérapeutique du Patient.



## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. AFEF. Hépatite C : l'éradication à l'horizon 2020 ? Février 2016.
2. Thornhoj R. et al. Epidemiology and public health. Multi-disciplinary managed care networks-lifesaving interventions for hepatitis C patients. INHSU 2016.
3. World Health Organization. Global Hepatitis Report. 2017.
4. Meffre C. et al. Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et des marqueurs du virus de l'hépatite B chez les assurés sociaux du régime général de France métropolitaine, 2003-2004. INVS CPAM CETAF
5. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite C. Société française d'hépatologie. Mars 2017.
6. Communiqué de presse du ministère des affaires sociales et de la santé. 31 mars 2017
7. Pequignot F. et al. Estimation nationale de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France métropolitaine en 2001. BEH. 1er Juillet 2008
8. AFEF. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. Sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux, sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF.
9. Septfons A. et al. Prévalence, morbidité et mortalité associées aux hépatites B et C chroniques dans la population hospitalisée en France, 2004-2011. BEH 12, 2014.
10. Hamish A. Innes and al. Excess Liver-Related Morbidity of Chronic Hepatitis C Patients, Who Achieve a Sustained Viral Response, and Are Discharged From Care. Hepatology, novembre 2011.
11. Hutchinson S. HCV Epidemiology. The burden of HCV infection among PWID. INHSU 2016.
12. Lee MH and al. The REVEAL HCV cohort study. Journal of Infectious Disease. 2012
13. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th edition)

14. Mathers B. et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet* 2008.
15. Nelson P. et al. The epidemiology of viral hepatitis among people who inject drugs: Results of global systematic reviews. *Lancet* 2011
16. Roy E. et al. Hepatitis C virus incidence among young street-involved IDUs in relation to injection experience. *Drug Alcohol Depend.* 2009
17. Aceijas C, Rhodes T. Global estimates of prevalence of HCV infection among injecting drug users. *Int J Drug Policy.* 2007
18. Rockstroff JK. et al. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect Dis.* 2004
19. Jauffret-Roustide M. et al. Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France – premiers résultats de l'enquête ANRS-COQUELICOT 2011, *BEH* 39-40, novembre 2013
20. Grebely J. et al. Recommandations pour la prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les usagers de drogues par injection. *International Journal of Drug Policy.* 2016.
21. Schwarzingler M. et al. Contribution of alcohol use disorders on the burden of chronic hepatitis C in France, 2008– 2013 : A nationwide retrospective cohort study. *J Hepatol.* 2017
22. Islam N. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection : a population-based cohort study. *The Lancet*, mars 2017
23. Aspinal EJ. et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *CID* 2013
24. Simmons B. et al. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response : A Systematic Review and Meta-analysis. *CID* 2016.
25. Midgard H. et al. Hepatitis C reinfection after sustained virological response. *J Hepatol.* Mai 2016.
26. AFEF. Société française d'hépatologie, février 2016

27. Zanini B. Addicts with chronic hepatitis C: Difficult to reach, manage or treat? World Journal of gastro-enterology 2013.
28. Papadopoulos N. et al. Frequency and predictors of no treatment in anti-hepatitis C virus-positive patients at tertiary liver centers in Greece. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013
29. Graber AL. Etat des lieux de la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les patients migrants en situation de précarité au centre hospitalier de Chambéry. Human health and pathology. 2014.
30. Schaeffer S. et Khalili M. Reasons for HCV non-treatment in underserved African Americans: Implications for treatment with new therapeutics. Ann. Hepatol 2015.
31. Dore G. J. et al. Elbasvir–Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. Ann Intern Med 2016
32. Litwin AH and al. The PREVAIL Study : Intensive Models of HCV Care for People Who Inject Drugs. EASL 2017
33. Kurelac I. et al. Intravenous Drug Users Can Achieve a High Sustained Virological Response Rate: experience From Croatian Reference Center for Viral Hepatitis. Hepatitis monthly 2011.
34. Sundus A. et al. Hepatitis patients lost to follow-up at a liver centre in a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan — a cross-sectional descriptive study. JPMA 2013
35. Unal G et al. Les patients perdus de vue en région Haute Normandie en 2013, COREVIH Haute Normandie. <http://www.corevih-haute-normandie.fr>
36. Lanoy E. et al. How does loss to follow-up influence cohort findings on HIV infection? A joint analysis of the French hospital database on HIV, Mortalité 2000 survey and death certificates. HIV medicine 2009
37. Jaries R. Description du profil des sujets diagnostiqués séropositifs pour le VIH et de leur devenir durant la première année suivant le diagnostic dans l'Ouest Guyanais en Guyane. Thèse. 2014
38. Brinkhof M. et al. Early loss of HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy programmes in lower-income countries. WHO 2008.

39. McLaren et al. Barriers to hepatitis C virus treatment in a Canadian HIV-hepatitis C virus coinfection tertiary care clinic. *Can J Gastroenterol* 2008
40. Fuertes JN et al. The physician–patient working alliance. *Patient education and counselling* 2007.
41. Miller W.R. et S. Rollnick. *L'entretien motivationnel, aider la personne à engager le changement*. Page 43. 2<sup>e</sup> édition 2014.
42. World Health Organization. *Health in prisons, a WHO guide to the essentials in prison health*. 2007
43. Jauffret-Roustide M. et al. Représentations du traitement de l'hépatite C chez les usagers de drogues. *Enquête InVS-ANRS Coquelicot, France, 2004-2007*. *BEH* 2009
44. Lindenburg CE Hepatitis C testing and treatment among active drug users in Amsterdam: results from the DUTCH-C project. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011
45. Michel L. et al. Insufficient access to harm reduction measures in prisons in 5 countries (PRIDE Europe) : a shared European public health concern *BMC Public Health* 2015
46. Semaille C. et al. Prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus among French prison inmates in 2010: a challenge for public health policy. *Euro Surveill*. 2013
47. Lang JP et al. Pegylated interferonalpha2b plus ribavirin therapy in patients with hepatitis C and psychiatric disorders : results of a cohort study. *Antivir Ther* 2010.
48. Matthews AM. et al. Hepatitis C testing and infection rates in bipolar patients with and without comorbid substance use disorders. *Bipolar Disorders* 2008.
49. Benassi S. Prévalence des hépatites B et C chez les patients souffrant de troubles psychiatriques. *Revue de la littérature et étude épidémiologique au CH d'Erstein*. Thèse de médecine, psychiatrie, octobre 2009.
50. Grassi L. Risk of HIV infection in psychiatrically ill patients. *AIDS Care* 1996.
51. Saillard T. Devenir à 5 ans de 100 patients opérés d'une chirurgie bariatrique au CHU de Rouen en 2010. *Mémoire de DIU*. 2015.
52. Eckard MJ and al. Clinical assessment of cognition in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1986.

53. Institut de veille sanitaire – Enquête Coquelicot 2004-2007
54. Van Den Berg C. et al. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction* 2007
55. Stornes A. Assessment and management of HCV infection. It's your liver: peer to peer HCV testing and education. INHSU 2016.
56. Cornberg M. et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011
57. Hutchinson SJ. Epidemiology & importance of monitoring. EASL-The International Liver Congress 2014, 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver 2014 April 9-13, London, United Kingdom.
58. Melin P. et al. AFEF 2012. CA 103.
59. Avril E. Prévalence de la fibrose hépatique chez les usagers de drogues fréquentant les Caarud et Csapa d'Île-de-France. SWAPS
60. Creusillet S. Un parcours de santé "bas seuil" pour atteindre le foyer viral de l'hépatite C. *Le courrier des addictions* 2016
61. Hill A. et al. Significant reductions in costs of generic production of sofosbuvir and daclatasvir for treatment of hepatitis C, Poster SAT-114, Congrès International du Foie, Barcelone, 2016.
62. Larrey D. Un exemple d'éducation thérapeutique par une infirmière sur l'observance et l'efficacité du traitement par bithérapie peginterferon-alpha2-ribavirine dans l'hépatite C chronique : protocole PEGOBS. *Bull Epidemiol Hebd.* 2012.
63. Weiss JJ. Novel models of HCV care. New technologies for addressing treatment barriers and treatment adherence. INHSU 2016.
64. Fedoroff C. L'alliance thérapeutique à travers la rétention dans le système de soin des patients dépendants à l'alcool. Etude clinique menée auprès de 303 patients. Mémoire DES de Psychiatrie. 2004
65. Thornhoj R et al. *Epidemiology and public health.* Multi-disciplinary managed care networks-lifesaving interventions for hepatitis C patients. INHSU 2016.



66. Cousien A. et al. Hepatitis C Treatment as Prevention of Viral Transmission and Liver-Related Morbidity in Persons Who Inject Drugs. *Hepatology* 2016
67. Degenhardt L. and al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B : findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Infectious Disease* 2016
68. Reimer J. et al. Psychoeducation Improves Hepatitis C Virus Treatment During Opioid Substitution Therapy: A Controlled, Prospective Multicenter Trial ; *CID* 2013

## VIII. ANNEXE

### Texte pour l'appel du médecin traitant

Au secrétariat :

Bonjour, je suis Hélène Van Elslande, interne au CHU de Rouen. Je fais ma thèse sur les patients perdus de vue de l'hépatite C.

Je souhaiterais parler au Dr ... de l'un de ses patients, est-ce possible de lui parler maintenant ou peut-il me rappeler ?

Au médecin :

Bonjour, je suis Hélène Van Elslande, interne au CHU de Rouen. Je fais ma thèse sur les patients perdus de vue de l'hépatite C.

J'étudie le cas de Mr... ..., né en ...

Est-ce bien l'un de vos patients ?

Quand l'avez-vous vu pour la dernière fois ?

Il a interrompu son suivi au CHU pour l'hépatite C, savez-vous pourquoi ?

- Si décès : motif / date
- Si suivi autre centre : coordonnées du centre
- Si perdu de vue du MT : date de PDV
- Si non Pdv du MT : motif connu de PDV ? Comorbidité active ?

Si vous le voyez en consultation, pourriez-vous lui proposer de reprendre le suivi spécialisé ?

(Secrétariat d'hépatologie au CHU : 02 32 88 66 33)

## Rupture de suivi des personnes infectées par le virus de l'hépatite C : facteurs de risque et évolution

L'hépatite C est une maladie fréquente et potentiellement grave (risque de cirrhose, carcinome hépatocellulaire). Les Antiviraux d'Action Directe (AAD) permettent d'éradiquer le virus chez plus de 95% des sujets infectés et l'accès au traitement est désormais universel en France. Cependant, une proportion non négligeable de malades interrompt le suivi. Outre le risque individuel, il existe un risque collectif de poursuite de l'épidémie. Néanmoins, cette population perdue de vue (PDV) n'a, à notre connaissance, jamais été étudiée en France.

L'objectif principal de ce travail était d'étudier les caractéristiques principales de la population PDV, d'un point de vue médical et social, de mettre en évidence des facteurs de risque de perte de vue. L'objectif secondaire était de connaître le devenir des PDV.

Nous avons étudié les caractéristiques des sujets porteurs d'une hépatite C suivis en hépatologie au CHU de Rouen entre septembre 2010 et septembre 2013. Ceux qui n'ont pas consulté depuis au moins deux ans, sans raison consignée dans le dossier, étaient considérés comme PDV. Nous les avons comparés à des patients ayant continué le suivi (nommés « témoins »). Enfin, nous avons appelé les médecins traitant des PDV afin de connaître leur devenir et la cause de la rupture de suivi spécialisé. L'existence d'un problème social était définie par l'absence de logement fixe, un antécédent d'incarcération ou une détention en cours, une irrégularité administrative.

Sur 970 personnes consultant pour hépatite C au CHU en trois ans, 137 (14%) sont PDV à deux ans. Il s'agit en majorité d'hommes (sex ratio = 1,54), d'âge moyen 55 ans. La majorité avait une indication à une prise en charge active (bilan et/ou traitement), seuls 18% des PDV étaient en suivi post traitement. En comparant à 140 témoins, les facteurs de risque de PDV étaient : l'existence d'un problème social (OR = 5,2 [IC<sub>95%</sub> : 2,25 - 12,29]), l'inactivité professionnelle (OR = 3,54 [IC<sub>95%</sub> : 1,75 - 7,28]), l'habitat dans la métropole (OR = 1,68 [IC<sub>95%</sub> 1,00 - 2,85]). Le fait d'avoir eu une addiction ancienne ou actuelle (quelle que soit la substance psychoactive) est significativement associé à un risque de PDV (OR = 3,46 [IC<sub>95%</sub> : 2 - 6,08]). Les témoins avaient reçu plus de traitement antiviral ( $p < 0,0001$ ), ils avaient une proportion significativement plus importante de charge virale indétectable ( $p < 0,0001$ ), et un score de fibrose plus élevé ( $p = 0,03$ ). En analyse multivariée, le facteur le plus fortement associé à la rupture de suivi est l'addiction ( $p = 0,0002$ ). Les deux raisons principales de rupture de suivi évoquées par les médecins traitants étaient la présence d'une comorbidité active interférant dans la prise en charge (addiction en premier lieu), et la perte de vue par le généraliste lui-même.

Dans notre étude, l'addiction était donc le principal facteur de risque de rupture de suivi des malades infectés par le VHC. Dans un objectif de contrôle de l'épidémie, il paraît nécessaire de proposer à ce type de patient un parcours de soins adapté, en partenariat avec les lieux de soins fréquentés. L'avènement des AAD devrait améliorer l'adhésion aux soins.

*Mots clés : hépatite C, adhésion aux soins, rupture de suivi, addiction, précarité sociale.*