



**HAL**  
open science

# Éradication de l'hépatite C en France : objectif 2025, le rôle des pharmacies d'officine

Lucie Guermont

► **To cite this version:**

Lucie Guermont. Éradication de l'hépatite C en France : objectif 2025, le rôle des pharmacies d'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02893512

**HAL Id: dumas-02893512**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02893512>**

Submitted on 6 May 2021

**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.

N° d'ordre :

ANNÉE 2019



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par

**Lucie Guermont**

---

**Éradication de  
l'hépatite C en France:  
objectif 2025, le  
rôle des pharmacies  
d'officine.**

**Thèse soutenue à Rennes  
Le 30 octobre 2019**

devant le jury composé de :

**Anne GOUGEON**

Professeur – Université de Rennes 1  
Présidente du Jury et Directrice de Thèse

**Anne DILLENSCHNEIDER**

Docteur en médecine – Laboratoire Abbvie  
Co-directrice de thèse

**Camille DE KERVASDOUE**

Docteur en pharmacie, Pharmacien  
pharmacovigilance – ANSM  
Examineur

**Julie HILAIRE**

Interne en biologie médicale des hôpitaux  
de Paris  
Examineur



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par

**Lucie Guermont**

---

**Éradication de  
l'hépatite C en France:  
objectif 2025, le  
rôle des pharmacies  
d'officine.**

**Thèse soutenue à Rennes  
Le 30 octobre 2019**

devant le jury composé de :

**Anne GOUGEON**

Professeur – Université de Rennes 1  
Présidente du Jury et Directrice de Thèse

**Anne DILLENSCHNEIDER**

Docteur en médecine – Laboratoire Abbvie  
Co-directrice de thèse

**Camille DE KERVASDOUE**

Docteur en pharmacie, Pharmacien  
pharmacovigilance – ANSM  
Examineur

**Julie HILAIRE**

Interne en biologie médicale des hôpitaux  
de Paris  
Examineur

## LISTE DES ENSEIGNANTS (Année 2019-2020)

### Professeurs :

- BOUSTIE Joël
- DONNIO Pierre-Yves
- FAILI Ahmad
- FARDEL Olivier
- FELDEN Brice
- GAMBAROTA Giulio
- GOUGEON Anne
- LAGENTE Vincent
- LE CORRE Pascal
- LORANT Elisabeth
- MOREL Isabelle
- POREE François-Hugues
- SERGENT Odile
- SPARFEL-BERLIVET Lydie
- TOMASI Sophie
- VAN DE WEGHE Pierre
- VERNHET Laurent

### Professeurs associés :

- BUREAU Loïc
- DAVOUST Noëlle

### Professeurs émérites :

- CILLARD Josiane
- GUILLOUZO André
- URIAC Philippe

### Assistants Hospitalo-Universitaires (AHU) :

- AUTIER Brice
- BACLE Astrid
- BOUVRY Christelle
- MENARD Guillaume

### Maîtres de Conférences :

- ABASQ-PAOFI Marie-Laurence
- ANINAT Caroline
- AUGAGNEUR Yoann
- BEGRICHE Karima
- BOUSARGHIN Latifa
- BRANDHONNEUR Nolwenn
- BRUYERE Arnaud
- BUNETEL Laurence
- CHOLLET-KRUGLER Marylène
- COLLIN Xavier
- CORBEL Jean-Charles
- DELALANDE Olivier
- DELMAIL David
- DION Sarah
- DOLLO Gilles
- GICQUEL Thomas
- GILOT David
- GOUAULT Nicolas
- HITTI Eric
- JEAN Mickaël
- JOANNES Audrey
- LECUREUR Valérie
- LE FERREC Eric
- LE GALL-DAVID Sandrine
- LE PABIC Hélène
- LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice
- LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise
- MARTIN-CHOULY Corinne
- MINET Jacques
- NOURY Fanny
- PINEL-MARIE Marie-Laure
- PODECHARD Normand
- POTIN Sophie
- RENAULT Jacques
- ROUILLON Astrid

### ATER :

- KOWOUI Koffi

### LRU :

- AFONSO Damien
- BELLAMRI Nessrine
- GUILLORY Xavier

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement les membres du jury ainsi que les personnes qui m'ont soutenue lors de cette thèse et pendant mes études de pharmacie :

Pr Anne Gougeon, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité pendant ces années, lors de l'externat et de la thèse.

Anne Dillenschneider, merci à toi d'avoir accepté de diriger cette thèse et surtout pour toutes ces années avec nous. Pour ta gentillesse, ta présence et toutes tes petites attentions.

Camille de Kervasdoué, merci de ta bonne humeur à toute épreuve, de tes histoires savoureuses et d'avoir accepté de faire partie du jury.

Julie Hilaire, merci pour ton amitié pendant ces années et ton soutien.

Je tiens également à remercier l'ensemble des équipes et les professeurs de la faculté de pharmacie de Rennes, ainsi que l'équipe hépatite C des laboratoires Abbvie en particulier l'équipe Ouest de Jean-Christophe Gallet et Valérie Gouzou.

A mes parents, pour leur soutien et leur amour notamment à ma mère qui m'a transmis la passion de ce métier. A ma sœur Cécile qui a également été ma colocataire et ma meilleure amie pendant ces années. A ma grand-mère qui a également construit la personne que je suis.

A Yoan pour ton soutien cette année au moment de grandes décisions, pour les rires et les bons moments.

A mes amies qui ont toujours été présentes durant ces années d'études : Morgane Le Cam, Anne Taillandier, Sophie Hignard, Albane Le Roy, Syrine Kotti, Maurane Tissot, Gianna Mello, Charlotte Leconte.

Je tiens également à remercier l'équipe santé de la femme de MSD France en particulier Jihene Mellef, Sophie Complainville, Laurence Dufait et Sonia Pargemin pour tout

ce qu'elles m'ont apporté, pour leur gentillesse et leur amitié.

Je tiens également à remercier Caroline Mascret pour son soutien et son énergie durant l'année de master.

Enfin je tiens à remercier les pharmaciens d'officine qui ont accepté de répondre à mes questions dans le cadre de cette thèse.

## SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens, et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS (Année 2018-19) .....	2
REMERCIEMENTS .....	3
SERMENT DE GALIEN .....	5
TABLE DES MATIÈRES .....	6
TABLES DES ILLUSTRATIONS .....	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	10
GLOSSAIRE .....	11
INTRODUCTION.....	12
PARTIE I : Le virus de l'hépatite C .....	14
1.Découverte .....	14
2.Classification et Taxonomie .....	14
3.Structure du virus .....	14
3.1.Structure générale .....	14
3.2.Génome .....	15
3.3.Protéines .....	16
3.3.1.Protéines structurales.....	16
3.3.2.Protéines non structurales .....	16
4.Cycle de réplication .....	17
5.Évolution clinique de la maladie .....	18
5.1.Histoire naturelle de l'hépatite C .....	18
5.2.Hépatite C aiguë.....	19
5.3.Hépatite C chronique.....	19
5.3.1. Manifestations hépatiques.....	19
5.3.2. Manifestations extra-hépatiques .....	21
6.Modes de transmission.....	22
7.Épidémiologie.....	22
7.1.Dans le monde .....	22
7.2.En France.....	23
7.3.Chez les usagers de drogues .....	24
PARTIE II : Les méthodes de diagnostic et les traitements .....	26
1.Dépistage de l'hépatite C.....	26
1.1. État des lieux du dépistage en France .....	26



1.2. Les marqueurs du diagnostic de l'hépatite C .....	26
1.2.1. Les anticorps anti-VHC .....	26
1.2.2. L'ARN viral.....	26
1.2.3. Les ALAT .....	27
1.2.4. La prothrombine (PT).....	27
1.2.5. L'alpha-foetoprotéine .....	27
1.3. Les outils de diagnostic .....	28
1.3.1. La prise de sang .....	28
1.3.2. Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) .....	28
1.3.3. Les buvards .....	30
1.3.4. La machine GeneXpert.....	30
1.4. L'étude du foie .....	32
1.4.1. La ponction-biopsie hépatique (PBH).....	32
1.4.2. Les tests sanguins .....	32
1.4.3. Le fibroScan® .....	33
1.5. Les lieux de dépistage .....	34
1.5.1. Les CeGIDD .....	34
1.5.2. Les cabinets médicaux .....	34
1.5.3. Les centres d'addictologie .....	35
1.5.4. Les PASS .....	35
1.5.5. Les appartements thérapeutiques .....	36
1.5.6. Les CADA.....	36
1.5.7. Les UCSA.....	36
1.5.8. Les centres psychiatriques .....	36
1.5.9. Dépistage « Hors les murs ».....	36
1.5.10. Les pharmacies d'officine .....	37
1.6. Les recommandations .....	37
2. Les traitements .....	37
2.1. Les anciens traitements .....	37
2.2. Les nouveaux antiviraux à action directe .....	39
2.2.1. Glécaprévir-pibrentasvir (Maviret®, laboratoires Abbvie) .....	39
2.2.2. Sofosbuvir-velpatasvir (Epclusa®, laboratoires Gilead) .....	40
2.2.3. Lédipasvir-sofosbuvir (Harvoni®, laboratoires Gilead) .....	40
2.2.4. Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir (Vosevi®, laboratoires Gilead) .....	41
2.2.5. Elbasvir- grazoprevir (Zepatier®, laboratoire MSD) .....	41
2.3. Les recommandations .....	42
PARTIE III : La stratégie d'éradication en France .....	45
1. Stratégie nationale de santé 2018 – 2022.....	45
2. La stratégie en CSAPA et CAARUD (Respadd).....	46
3. Stratégie « hors les murs » .....	48

4.Campagne SOS hépatites .....	50
PARTIE IV : Rôle des pharmacies d'officine dans l'éradication de l'hépatite C .....	52
1.Importance des pharmacies .....	52
1.1. Limites du parcours actuel .....	52
1.2. Importance des pharmaciens dans le dépistage .....	52
1.2.1. Sensibilisation à la problématique de l'hépatite C .....	52
1.2.2. Réalisation de TROD .....	53
1.3. Importance dans la délivrance du traitement .....	55
1.4. Importance dans le suivi de l'observance .....	54
1.5. Importance dans la prévention des recontaminations .....	58
2. Les freins à la prise en charge par les pharmaciens d'officine .....	58
3.Recommandations pour une prise en charge réaliste et efficiente .....	59
CONCLUSION .....	63
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	64
ANNEXES .....	73

### **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 01 : Systèmes GeneXpert.....	74
Annexe 02 : Correspondance FibroTest et Fibromètre.....	74
Annexe 03 : Durées des traitements de l'hépatite C.....	75
Annexe 04 : TROD réalisables par les pharmaciens d'officine (JORF août 2016) ...	76
Annexe 5 : Questionnaire réalisé auprès des pharmaciens.....	76

## INDEX DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Structure générale de l'hépatite C .....	15
Figure 2: Génome du virus de l'hépatite C par Scheel et Rice .....	15
Figure 3: Structure des protéines de l'hépatite C .....	16
Figure 4: Le cycle viral de l'hépatite C .....	17
Figure 5: Histoire naturelle de la maladie .....	18
Figure 6: Organisation des lobules hépatiques .....	20
Figure 7: Épidémiologie de l'hépatite C dans le monde en 2004 .....	23
Figure 8: Répartition des anticorps anti-VHC en France LaboHep 2013, InVS .....	24
Figure 9: Mode opératoire des TROD .....	29
Figure 10: GeneXpert® IV et cartouches Xpert® HVC Viral Load du laboratoire Cepheid ..	31
Figure 11: Algorithme de prise en charge de l'hépatite C, AFEF, Recommandations 2018 et Fiche mémo de la HAS, mars 2019 .....	43
Figure 12: Parcours d'un diagnostic "hors les murs" .....	47
Figure 13: Carte du développement du projet SCANVIR sur le Limousin .....	48
Figure 14: Affiches de la campagne "Faites du bruit" de SOS hépatites, octobre 2018 .....	50

## INDEX DES TABLES

Tableau 1: Correspondance entre élasticité du foie mesurée par fibroscan et score Métavir	34
Tableau 2: Interactions avec le glécaprévir-pibrentasvir .....	57
Tableau 3: Interactions avec le sofosbuvir-velpatasvir .....	57

**LISTE DES ABRÉVIATIONS**

AFEF : Association Française de l'Étude du Foie  
APHP : Assistance Publique de Hôpitaux de Paris  
ALAT : Alanine Aminotransferase  
ANPAA : Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
ARS : Agence Régionale de Santé  
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation  
CADA : Centre d'Accueil de Demandeurs d'Asile  
CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues  
CeGIDD : Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic  
CPTS : Communautés Professionnelles Territoriales de Santé  
CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie  
DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux  
DPC : Développement Professionnel Continu  
EASL : European Association for the Study of the Liver  
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay  
ELSA : Équipes de Liaison et de Soins en Addictologie  
ETP : Éducation Thérapeutique du Patient  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HSH : Homme ayant des rapports Sexuels avec des Hommes  
ICAM : Intercellular Adhesion Molecule  
INR : International Normalised Ratio  
IPP : inhibiteurs de la Pompe à Protons  
IRES : Institut de Recherches Économiques et Sociales  
IST : Infection Sexuellement Transmissible  
kPA : kilopascal  
LPV : Lipoviroparticule  
MSS : Ministère des Solidarités et de la Santé  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PASS : Permanence d'Accès au Soins  
PBH : Ponction-Biopsie Hépatique

PCR : Polymerase Chain Reaction

PT : Pro-Thrombine

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RESPADD : Réseau de Prévention des Addictions

RT-PCR : Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction

RVS : Réponse Virologique Soutenue

SMR : Service Médical Rendu

TROD : Tests Rapides d'Orientation Diagnostique

TSO : Traitement Substitutif aux Opiacés

UCSA : Unité de Consultation et de Soins Ambulatoires

VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule

VHB : Virus Hépatique B

VHC : Virus Hépatique C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## **GLOSSAIRE**

Réponse Virologique Soutenue : La charge virale est négative 12 semaines après l'arrêt du traitement

## INTRODUCTION

L'hépatite C est un problème de santé publique majeur découvert dans les années 80. Les premiers traitements sont connus pour avoir fait polémique à propos de leur efficacité autour de 50%, de leurs effets secondaires et de leur prix élevé. En France, l'année 2018 marque un tournant dans la prise en charge de cette pathologie. De nouveaux traitements pangénotypiques et très efficaces (plus de 95% de guérison (1)) sont mis à disposition des patients à un prix abaissé. Ces nouvelles thérapeutiques offrent des perspectives nouvelles : l'éradication de la maladie.

Devons-nous parler d'éradication ou d'élimination ? L'élimination est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une réduction à zéro des cas sur une zone géographique donnée alors que l'éradication est définie comme une réduction mondiale (2). Certains universitaires remettent en cause le terme d'élimination puisqu'il n'est aujourd'hui plus réellement possible d'abaisser à zéro le nombre de cas sur une région si aucune stratégie internationale n'est mise en place. Dans le Plan Santé, le Ministère des Solidarités et de la Santé (MSS) parle d'« éradiquer l'hépatite C ». Dans le traitement de cette thèse le parti a été pris de parler d'éradication. L'OMS fixe l'objectif international d'éradication de l'hépatite C à 2030.

Le Ministère des Solidarités et de la Santé classe la prise en charge de l'hépatite C dans les priorités du plan santé 2018-2022 avec un objectif d'éradication pour 2025 en France (3). Plusieurs décisions ont été prises pour atteindre cet objectif ambitieux : les traitements sont disponibles en ville et cela pour tous les patients quelque soit leur stade de fibrose. Nous parlons « d'accès universel » au traitement. La prescription des antiviraux anti-hépatite C est longtemps restée réservée aux spécialistes (hépato-gastro-entérologues, internistes, infectiologues). Cependant depuis le 20 mai 2019, l'ensemble des médecins peuvent prescrire les traitements pour en faciliter l'accès et raccourcir le parcours de soin. En parallèle de nombreux projets sont mis en place dans les centres d'addictologie (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie dits CSAPA et Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues dits CAARUD) notamment avec le soutien financier des Agences Régionales de Santé. Ces projets permettent une proximité avec le public le plus touché par l'hépatite C : les usagers de drogues ont une prévalence de l'hépatite C 100 fois supérieure à celle de la population

générale (1). En effet les usagers de drogues sont peu enclins à se déplacer dans les Centres Hospitaliers ou dans les lieux médicalisés. C'est pourquoi des projets "hors les murs" sont de plus en plus mis en place pour "aller vers" le patient qui ne ferait pas la démarche de rentrer dans le parcours de soin.

En France, on estime que 75 000 personnes sont atteintes d'hépatite C chronique sans le savoir (4). Cela représente près de la moitié des personnes concernées. Pour atteindre l'objectif fixé par le MSS, le dépistage est une priorité. A ce jour le pharmacien n'est pas autorisé à le réaliser en officine mais cette année une expérimentation a été lancée pour un an pour savoir s'il est réalisable d'étendre cette nouvelle mission à l'ensemble des pharmacies en France.

Dans cette démarche les pharmacies d'officine vont avoir un rôle central d'adressage des patients qui ne vont pas dans des centres médicalisés mais qui seront amenés à aller plus aisément à la pharmacie pour aller chercher leur stéribox ou leur traitement de substitution. Depuis mars 2018 ils ont également un rôle de délivrance et de suivi de l'observance de traitements qui restent très coûteux.

L'objectif de cette thèse est de démontrer l'importance du rôle des pharmaciens d'officine mais également les freins possibles à la prise en charge de l'hépatite C en officine. Dans un premier temps nous verrons les caractéristiques du virus de l'hépatite C et de cette maladie, puis les méthodes de dépistages et les traitements avant d'étudier les stratégies de prise en charge et le rôle des pharmaciens.

## **PARTIE I : Le virus de l'hépatite C**

### 1. Découverte

En 1975, FEINSTONE et *al.* décrivent une hépatite post-transfusionnelle chez 22 patients. Ils ne parviennent pas à identifier le virus qu'ils nomment "Non-A Non-B" (NANBH)(5).

En 1989, CHOO et *al.* isolent l'ADN complémentaire du virus par biologie moléculaire. Cet ADNc est complémentaire d'un ARN simple brin de sens positif d'au moins 10 000 nucléotides. Ce virus entre dans la famille des *togaviridae* ou des *flaviviridae* (6).

En 2016, PYBUS et *al.* décrivent les origines du virus qui a été transmis des chevaux et des chiens vers l'homme (7).

### 2. Classification et Taxonomie

Le virus de l'hépatite C appartient à la famille des *Flaviviridae* (qui comprend notamment le virus de la fièvre jaune, le virus de la dengue ou encore le virus Zika) et au genre des *Hepacivirus*. Il existe 7 génotypes du virus que l'on retrouve en proportions différentes en fonction des régions du globe (8). Le 7ème génotype étant très peu étudié les patients sont classés en génotypes de G1 à G6.

### 3. Structure du virus

#### 3.1. Structure générale

L'hépatite C est un petit virus à ARN positif d'environ 60 nanomètres. Il est constitué d'une nucléocapside protéique icosaédrique de 32 capsomères et d'une enveloppe lipidique. Les glycoprotéines E1 et E2 sont ancrées dans l'enveloppe et permettent au virus de se fixer aux cellules hépatiques. Le virus circule dans le sang sous forme de LipoViroparticules (LPV).



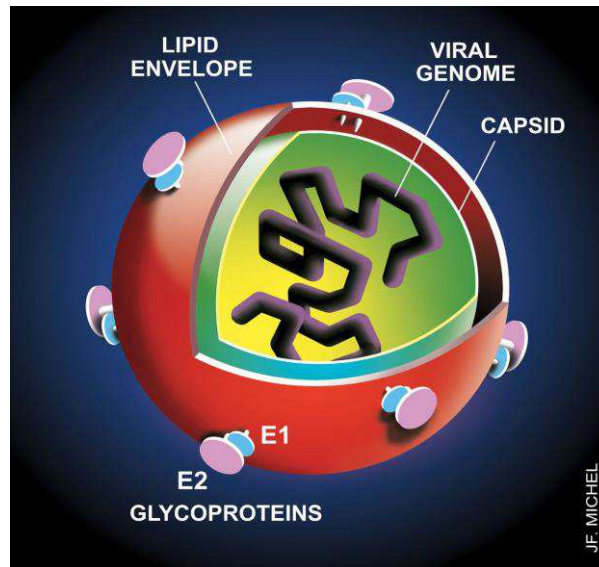


Figure 1: Structure générale de l'hépatite C (9)

### 3.2. Génome

Le virus est composé d'environ 9 600 nucléotides. L'ARN est composé d'un seul cadre ouvert de lecture au bout duquel se trouvent les extrémités non codantes 5'NC et 3'NC. Ils jouent un rôle important dans la réplication, en particulier 5'NC qui contient l'IRES (« Internal Ribosome Entry Site ») qui fixe l'ARN à la sous-unité 40S du ribosome pour initier la traduction (10).

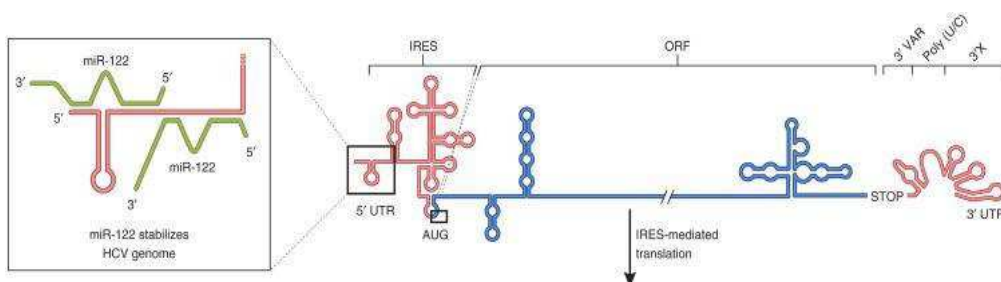


Figure 2: Génome du virus de l'hépatite C par Scheel et Rice (11)

### 3.3. Protéines

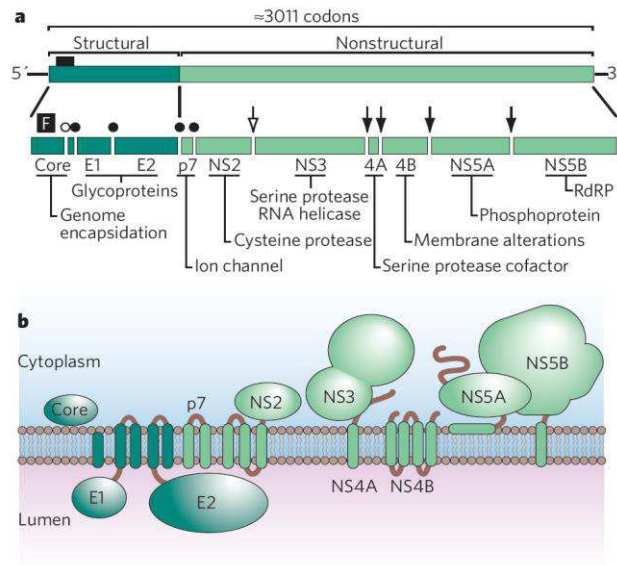


Figure 3: Structure des protéines de l'hépatite C (12)

#### 3.3.1. Protéines structurales (13)

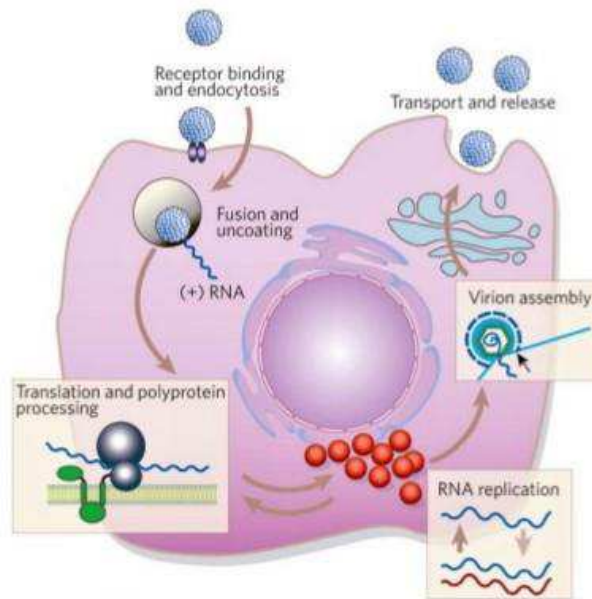
- Protéine C : protéine de capsid
- Glycoprotéines E1 et E2 d'enveloppe permettent au virus de s'ancrer à l'hépatocyte

#### 3.3.2. Protéines non structurales

Les protéines non structurales permettent de coordonner le cycle viral.

- p7 : une petite protéine de membrane qui correspond à un canal ionique
- NS2 : autoprotéase
- NS3 : protéase et hélicase
- NS4A : nécessaire à l'activité de NS3
- NS4B : rôle dans la réplication
- NS5A : rôle dans la réplication (phosphoprotéine)
- NS5B : ARN polymérase ARN dépendante

## 4. Cycle de réplication



Lindenbach and Rice, Nature (2005), 436: 933-938.

Figure 4: Le cycle viral de l'hépatite C (12)

Quinze ans après la découverte du virus, Lindenbach et Rice (12) décrivent le cycle de réplication de l'hépatite C ce qui va permettre de développer de nouvelles thérapeutiques ciblées. Le virus de l'hépatite C va suivre le cycle de réplication d'un virus à ARN positif. Il va entrer dans l'hépatocyte par endocytose. Son ARN de sens positif va être libéré dans le cytoplasme. Il est traduit au niveau du réticulum endoplasmique en une grande polyprotéine qui va être coupée en 10 protéines virales. Ces protéines deviennent matures par le clivage réalisé par des peptidases entre C/E1, E1/E2 et p7/E2. Des coupures sont également réalisées au niveau de NS2/3 par l'autoprotéase NS2 et de NS3/4A par la serine protéase. La coupure NS3/4A est nécessaire à celle entre NS2 et NS3. L'ARN va être répliqué et assemblé aux protéines en nouveaux virions qui seront libérés.

## 5. Évolution clinique de la maladie

### 5.1. Histoire naturelle de l'hépatite C

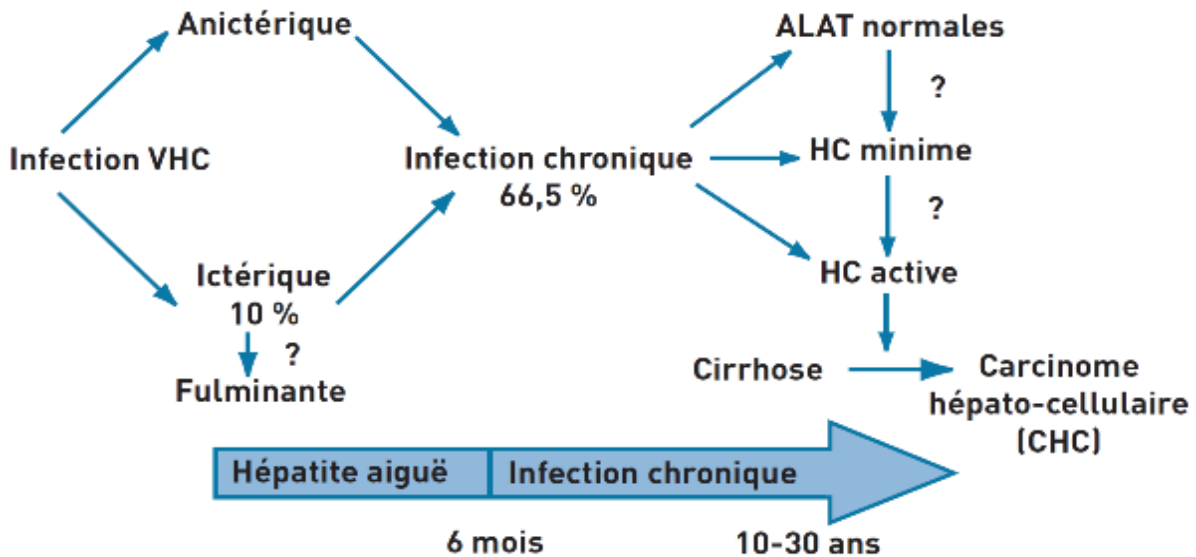


Figure 5: Histoire naturelle de la maladie (14)

L'hépatite C est une maladie silencieuse qui se développe lentement. Elle atteint les hépatocytes créant des lésions qui sont dues à la réponse immunitaire du sujet et au virus lui-même qui crée un syndrome inflammatoire. Dans 90% des cas, le patient atteint d'une hépatite C aiguë au moment de l'infection ne montre pas de signes cliniques et est anictérique c'est-à-dire que le blanc que l'œil du patient ne présentera pas de coloration jaune. L'hépatite sera donc difficilement repérable. Les symptômes sont non spécifiques (fatigue, nausées). Si le virus est toujours présent dans l'organisme au bout de 6 mois l'infection devient chronique. Une fibrose hépatique va commencer à se développer.

Certains facteurs aggravants peuvent entrer en jeu et accélérer la progression de la fibrose (15):

- avoir plus de 40 ans lors de la contamination
- être un homme (les œstrogènes ont un effet inhibiteur)
- consommer de l'alcool
- être en surpoids
- être co-infecté VHC-VHB (Virus de l'Hépatite C et virus de l'Hépatite B) ou VHC-VIH (Virus de l'Hépatite C et Virus de l'Immunodéficience Humaine)

La fibrose peut atteindre un stade de cirrhose dans près de 20% des cas, puis 1 à 5

% des patients cirrhotiques développeront un carcinome hépatocellulaire (16).

## 5.2. Hépatite C aiguë (17)

Lors de cette première phase, l'atteinte du foie peut provoquer une nécrose des hépatocytes. La plupart du temps la réponse est asymptomatique c'est-à-dire que le patient ne présente pas de signes cliniques. Dans 10% des cas environ, il est possible d'observer une coloration jaune du blanc de l'œil appelée ictère. Les autres symptômes seront non spécifiques : fatigue, fièvre, perte d'appétit, douleurs musculaires et/ou articulaires. Certains peuvent cependant orienter le diagnostic comme la coloration foncée des urines et la décoloration des selles, des nausées et vomissements ou une sensibilité du foie.

Une guérison spontanée est observée dans seulement 20% des cas (18). Lorsque l'ARN du virus est encore présent dans le sang 6 mois après l'infection, nous pouvons parler d'hépatite C chronique.

## 5.3. Hépatite C chronique

### 5.3.1. Manifestations hépatiques

Pour rappel, le foie est composé de lobules hépatiques dans lesquels on retrouve des rangées d'hépatocytes qui sont irriguées par les sinusoides. Les sinusoides sont des capillaires composés de cellules endothéliales. Les espaces portes présents entre les lobules sont composés de l'artère hépatique, de la veine portale hépatique et d'un canal excréteur appelé conduit hépatique.

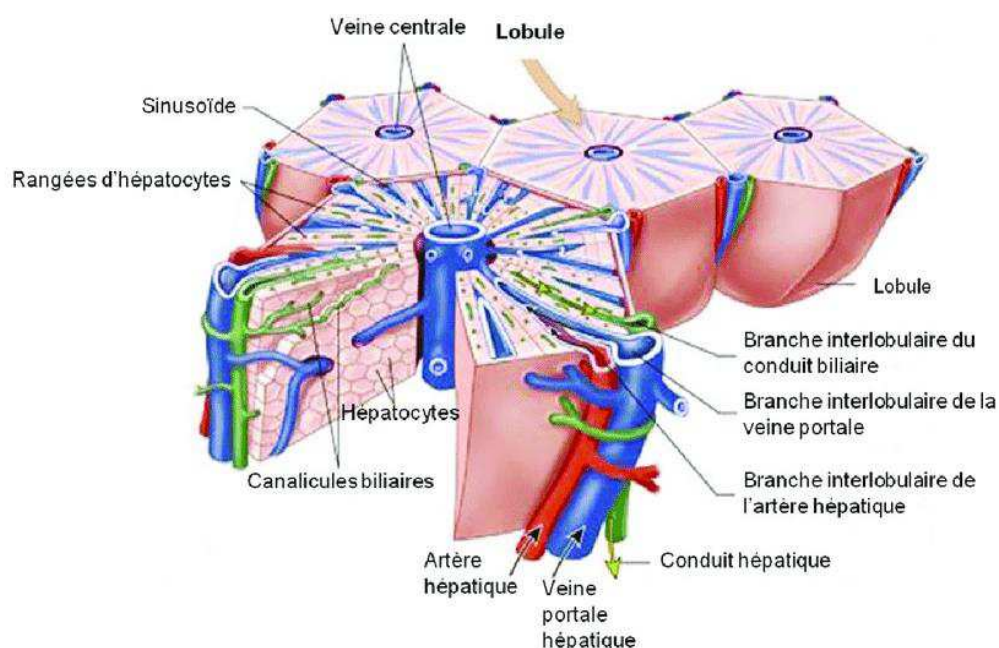


Figure 6: Organisation des lobules hépatiques (19)

Lors de l'hépatite chronique les lésions sont non spécifiques. Nous pouvons observer une nécrose cellulaire périportale ainsi que des lésions dégénératives des lobules hépatiques et fréquemment une stéatose macrovasculaire. L'infiltrat inflammatoire lymphoïde des espaces portes va conduire au développement d'une fibrose. Plusieurs études ont montré que ces lésions seraient dues à la réponse immune de l'hôte et non pas au virus qui n'aurait pas d'activité cytolitique propre. Lors de la réponse immunitaire un grand nombre de lymphocytes T CD4+ et de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ s'accumulent dans le foie. Les lymphocytes CD8+ ont un système de granzyme/perforine qui provoque la nécrose cellulaire. Une grande quantité de cytokines tissulaires Th1 engendrées par les lymphocytes T CD4+ et de cytokines pro-inflammatoires sont présentes et conduisent à la fibrose hépatique (20).

D'un point de vue clinique, les patients sont asymptomatiques. Le signe le plus observé est une grande fatigue persistante (21). De rares douleurs musculo-squelettiques, une augmentation des transaminases ou des signes extra-hépatiques peuvent faire évoquer une hépatite chronique. Le meilleur moyen de connaître la présence du virus HCV reste donc le dépistage systématique des groupes à risque.

Les lésions cellulaires provoquent une fibrose c'est-à-dire « une lésion non spécifique d'un organe donné, caractérisée par le développement de la matrice extracellulaire associée à la multiplication des fibroblastes résidents [...], c'est-à-dire de l'acquisition par des cellules épithéliales ou endothéliales de propriétés et de marqueurs des fibroblastes. » (22). Cette transformation de la matrice conduit à la perte des fonctions des cellules. Environ 20% des patients atteints d'hépatite chronique développent une cirrhose dans les 20 ans. Chez les patients qui développent une cirrhose, le risque de développer un carcinome hépatocellulaire est de 3 à 10% par an (17).

### 5.3.2. Manifestations extra-hépatiques

En parallèle des effets délétères sur le foie, il est possible d'observer des conséquences sur d'autres organes. L'effet le plus fréquent est l'apparition d'une cryoglobulinémie mixte, qui est observée chez 55 à 90% des malades (23). Elle est souvent caractérisée par la triade purpura-arthralgie-asthénie. La cryoglobulinémie est la conséquence de la formation de complexes immuns qui vont provoquer une vascularite des petits vaisseaux. Il s'agit d'un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire. Nous observons donc des signes cutanés (purpura vasculaire), rénaux et neurologiques. Le système nerveux périphérique est particulièrement touché.

Le deuxième effet très observé chez plus de 50% des patients est un syndrome de fatigue chronique. Il pourrait être dû soit à la cryoglobulinémie mixte, soit à une production excessive de cytokines ou de molécules d'adhésion (Intercellular Adhesion Molecule ICAM, Vascular Cell Adhesion Molecule VCAM).

De nombreuses autres manifestations peuvent être observées telles que (23):

- des néphropathies glomérulaires
- une porphyrie cutanée tardive qui serait due à un déficit enzymatique des hépatocytes
- une production d'auto-anticorps en particulier anti-nucléaires, ce qui provoque une atteinte des tissus entraînant arthralgie, arthrite et myalgie
- un syndrome sec appelé syndrome de Gougeot-Sjögren
- une lymphoprolifération maligne, décrite par Ferri et al en 1994 (24)
- une thrombopénie auto-immune due à une atteinte périphérique (thrombopénie auto-

immune par anticorps anti-plaquettes, hypersplénisme...) ou centrale (ARN du virus dans les mégacaryocytes).

- un prurit chez 15 à 20 % des patients
- des dérèglements endocriniens comme l'insulino-résistance, le diabète ou un dérèglement thyroïdien
- des troubles de l'humeur comme la dépression

Près de la moitié des patients sous traitement ressentent une diminution des manifestations rhumatologiques. Globalement les effets extra-hépatiques sont améliorés dès les premiers jours de traitement.

## 6. Modes de transmission

Le virus de l'hépatite C est transmis par le sang. Les modes de transmission sont donc divers (25):

- partage de matériel chez les usagers de drogues particulièrement par intraveineuses (seringues, paille à sniff ...)
- transfusion avant 1992
- personnes hémodialysées
- accidents d'exposition au sang
- transmission materno-foetale (dans 5% des cas uniquement mais le risque est multiplié par 4 en cas de co-infection avec le VIH)
- piercings ou tatouages
- partage d'objets du quotidien (brosse à dent, rasoir, coupe-ongle ...)
- relations sexuelles s'il y a échange de sang

## 7. Épidémiologie

### 7.1. Dans le monde

L'hépatite C toucherait 3% de la population mondiale ce qui représente 170 millions de personnes (26). Environ 700 000 personnes mourraient chaque année de pathologies liées au virus de l'hépatite C. Les zones à forte prévalence, c'est-à-dire supérieure à 2%, sont les pays d'Europe de l'Est, l'Asie, l'Afrique de l'ouest et Afrique centrale ainsi que l'Amérique du sud. L'Europe de l'Ouest et les États-Unis ont une prévalence moyenne. Les



pays les moins touchés, avec moins de 0,5% de prévalence du virus, sont les pays scandinaves, l'Australie, la Canada et la Suisse.

L'Égypte reste le pays avec la plus forte prévalence dans le monde (27). Le virus, inconnu à l'époque, s'est rapidement propagé dans ce pays car dans les années 60 la population était traitée contre la schistosomiase par des injections intraveineuses de sels d'antimoine sans utiliser les précautions que nous appliquons aujourd'hui comme le matériel à usage unique (26).

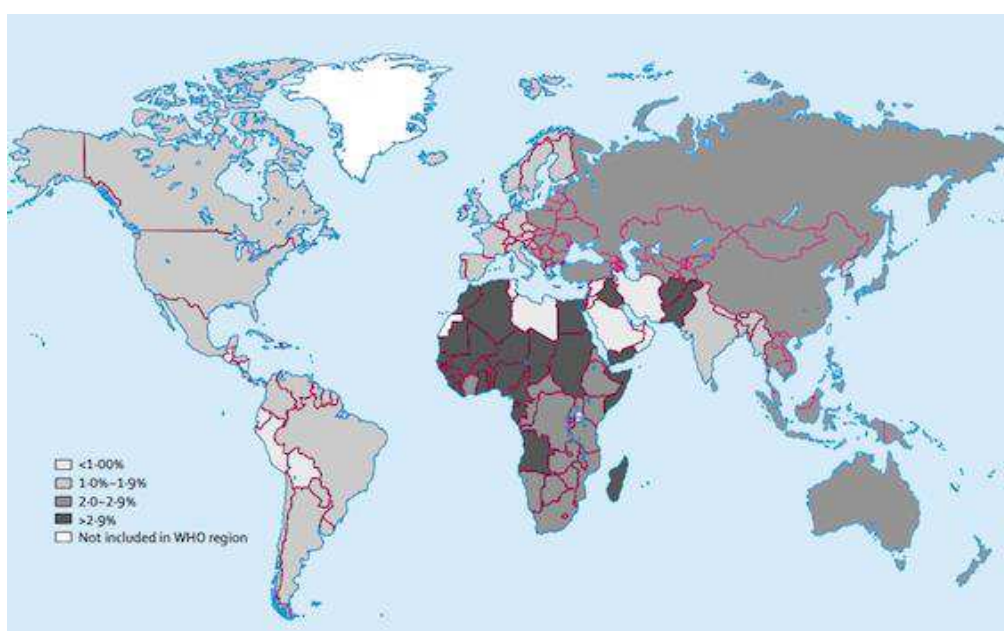


Figure 7: Épidémiologie de l'hépatite C dans le monde en 2004 (26)

## 7.2. En France

En 2011 en France métropolitaine, la prévalence était estimée à 0,75% pour les anticorps anti-VHC soit 344 500 personnes et 0,42% pour l'ARN VHC soit 192 700 personnes. Ce chiffre est en diminution en comparaison à la prévalence de 2004 qui était de 0,53% pour l'ARN. L'hépatite C chronique serait tout de même la cause de 2 700 décès chaque année (28).

D'après l'étude Pioche *et al.* en 2015 (29), la prévalence de l'hépatite C est plus importante chez les hommes que chez les femmes et la tranche d'âge la plus touchée est celle des 40-49 ans. L'Île-de-France et le sud-est de la France sont plus particulièrement

touchés par l'hépatite C.

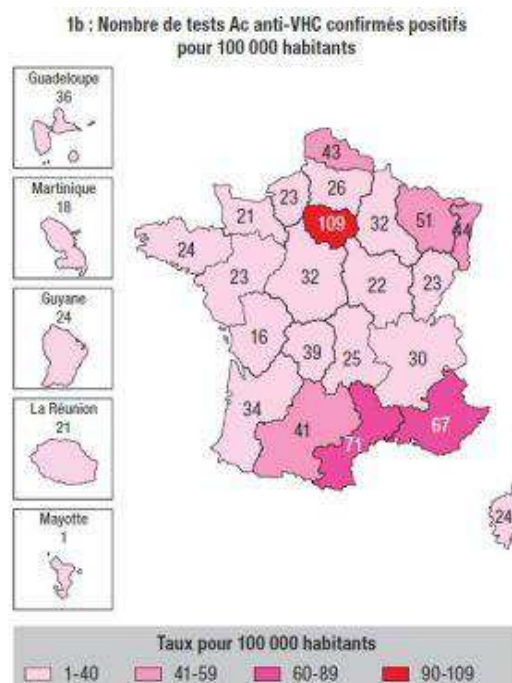


Figure 8: Répartition des anticorps anti-VHC en France LaboHep 2013, InVS (30)

Les usagers de drogues restent la population la plus à risque de contracter et transmettre le virus.

### 7.3. Chez les usagers de drogues

L'étude Coquelicot (31) de 2004 et 2011 étudie la prévalence du VIH et du VHC chez les adultes ayant consommé de la drogue par « sniff » et injection au moins une fois dans leur vie. En 2011, elle a été réalisée sur 1568 usagers de drogues provenant principalement de CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues) et centres d'hébergement. Le profil moyen des personnes étudiées est un homme de 39 ans ne travaillant pas et ayant des antécédents d'incarcération. En 2011, la prévalence du VHC est de 44% (31) contre 60% en 2004. Nous pouvons observer une baisse de la prévalence ainsi qu'un vieillissement de la population concernée. Aujourd'hui on estime que la prévalence de l'ARN continue de diminuer et tend vers les 30% (32).

Les usagers de drogues sont souvent exposés dès la première injection qui se déroule en moyenne entre 19 et 22 ans (33), en conséquence 64% des personnes ayant réalisé une injection au moins une fois dans leur vie ont été en contact avec le VHC (31).

Les autres profils de personnes à risque sont :

- les détenus pour qui la prévalence est de 4,8% ce qui représente environ 3000 personnes en France (34).
- les migrants d'Afrique Subsaharienne (prévalence 3,1%) et du Moyen Orient (10,2%) (35).
- les patients internés en centres psychiatriques avec une prévalence d'environ 7% (36).

## **PARTIE II : Les méthodes de diagnostic et les traitements**

### 1. Dépistage de l'hépatite C

#### 1.1. État des lieux du dépistage en France

En 2014, on estime que 74 102 personnes ignorent leur statut de VHC positif. Il s'agit d'une estimation utilisée par l'association SOS hépatite dans leur campagne de sensibilisation « Faites du bruit autour de l'hépatite C » en 2018 (37).

En 2016, 4,1 millions de tests de dépistage du VHC ont été effectués dans les laboratoires de biologie médicale, ce qui correspond à une augmentation de 13% des dépistages entre 2013 et 2016 (38). Grâce aux politiques mises en place, le dépistage et la prise en charge des patients est en constante augmentation. Cependant il resterait 110 000 malades à traiter (37) et 2700 à 4400 nouvelles infections par an en France (39).

#### 1.2. Les marqueurs du diagnostic de l'hépatite C (40)(41)

##### 1.2.1. Les anticorps anti-VHC

La recherche d'anticorps est la première étape à effectuer en cas de doute ou de dépistage systématique. Ils sont détectables à partir de 3 à 6 semaines (25) après l'infection. Ils peuvent être le marqueur d'une hépatite ancienne guérie par traitement ou spontanément. Si le patient a des anticorps mais pas d'ARN c'est qu'il a été en contact avec le virus mais qu'il n'est plus présent. La recherche d'anticorps s'effectue par un test ELISA (« enzyme-linked immunosorbent assay »). Il s'agit d'un dosage immuno-enzymatique qui utilise des anticorps de capture marqués spécifiques des antigènes viraux recherchés. Un résultat d'anticorps positif doit toujours être suivi par une recherche d'ARN.

##### 1.2.2. L'ARN viral

La recherche d'ARN viral est le seul moyen de confirmer une infection active. Il est détectable par PCR (« Polymerase Chain Reaction ») 7 à 10 jours après l'infection (25). La PCR est une technique qui permet d'amplifier l'ADN ou l'ARN *in vitro* (42). Il est

généralement réalisé après la recherche d'anticorps excepté dans le cas d'une recherche précoce du virus, par exemple si un patient a eu une prise de risque comme un partage de seringue la semaine précédente. Dans 20% des cas, il est possible d'observer une guérison spontanée de l'hépatite C. Dans cette situation le taux d'ARN va se normaliser et le patient conservera un taux d'anticorps qui marquera le passage du virus (40).

### 1.2.3. Les ALAT

Les ALAT (Alanine Aminotransferase) sont des transaminases dont l'augmentation marque l'atteinte du foie. Dans le cas de l'hépatite C, il est possible d'observer une augmentation de ce marqueur avec un pic huit semaines après l'infection. Les semaines suivantes ce taux va se normaliser. Ce marqueur ne peut être pris en compte seul car il n'est pas spécifique de l'hépatite C. Une augmentation des ALAT peut être causée par un autre type d'hépatite, un abus d'alcool, un agent toxique, une maladie auto-immune ... De plus il existe des cas d'hépatite C chronique avec un taux de transaminases normal. Il est donc utile pour orienter la recherche vers une hépatite, mais pas pour confirmer le diagnostic.

### 1.2.4. La prothrombine (PT)

La prothrombine est un facteur de coagulation synthétisé par le foie. Lorsque le taux de prothrombine diminue cela peut signifier une atteinte du foie. A l'instar des transaminases, ce taux peut orienter le diagnostic mais ne suffit pas à le confirmer.

### 1.2.5. L'alpha-foetoprotéine

L'alpha-foetoprotéine est une protéine fœtale qui disparaît à l'âge adulte. Elle peut réapparaître au cours d'un processus de remaniement des cellules hépatiques notamment au cours d'une cirrhose. Une augmentation de cette protéine est surtout évocatrice d'un carcinome hépatocellulaire.

### 1.3. Les outils de diagnostic

#### 1.3.1. La prise de sang

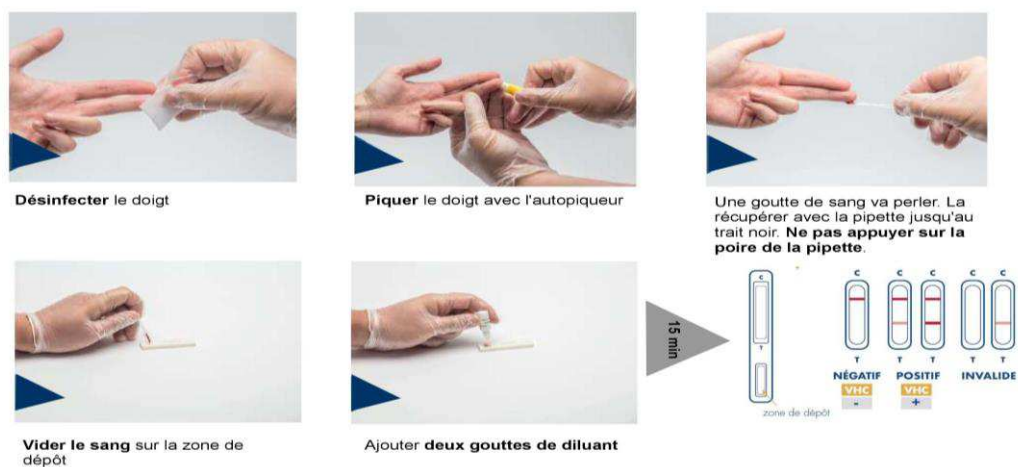
La prise de sang n'est pas toujours réalisable au vu de la population concernée. En effet les usagers de drogue peuvent avoir les veines très abîmées ou les équipes d'addictologie peuvent réaliser des dépistages dans des lieux non adaptés « hors les murs » (festivals, jardins publics ...).

Elle permet de réaliser :

- une **sérologie**, c'est la recherche d'anticorps anti-VHC par test ELISA
- la **recherche qualitative de l'ARN viral** par PCR
- le dosage quantitatif de la **charge virale** par PCR
- un **génotypage** et un **sérotypage** qui permettent de classer le virus selon son génotype (de G1 à G6) et son sérotype (a,b,c..). Aujourd'hui le génotypage n'est plus nécessaire puisque les traitements actuels sont pangénotypiques, c'est-à-dire qu'ils sont efficaces sur les 6 génotypes du virus. Bien que ce ne soit pas obligatoire, certains médecins continuent toutefois de le réaliser dans le but d'avoir un suivi des génotypes présents sur le territoire.

#### 1.3.2. Les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD)

Les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) sont des tests réalisables en une dizaine de minutes pour détecter les anticorps par immunochromatographie à flux latéral. Ils sont très utilisés lorsque la prise de sang n'est pas réalisable et ne nécessitent pas de couverture sociale.



Figure

### 9: Mode opératoire des TROD (43)

Figure 9 : Mode opératoire des TROD

La réalisation est simple et rapide. Pour faciliter le prélèvement, il est conseillé que la personne testée se soit préalablement lavé les mains à l'eau chaude et garde le bras le long du corps. Après avoir désinfecté le doigt, il faut piquer le bout du doigt et appuyer pour faire perler une goutte de sang qui sera récupérée avec la pipette. L'opération doit être répétée jusqu'à ce que le sang atteigne le trait noir. Le sang doit ensuite être vidé sur la zone de dépôt où l'on ajoute deux gouttes de diluant. Après 15 minutes le résultat peut être interprété. Si le test est positif, il doit être confirmé par un laboratoire ou un CeGIDD (43).

Les TROD peuvent être réalisés par les médecins et les sages-femmes (44). D'après l'arrêté du 1er août 2016 qui fixe les conditions de réalisation des TROD VHC et VIH dans les milieux médico-sociaux et associatifs, ils sont également réalisables par du personnel non médical s'il a été préalablement formé par un organisme agréé. « Par un personnel, salarié ou bénévole, exerçant ou intervenant dans un établissement ou service médico-social, impliqué dans la prévention sanitaire ou la réduction des risques et des dommages associés à la consommation de substances psychoactives, disposant de l'autorisation complémentaire prévue à l'article 3. Une formation préalable à l'utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection par les VIH 1 et 2, dispensée et validée dans les conditions fixées à l'annexe IV, est exigée des personnels non médicaux » (45).

Les structures d'addictologie doivent préalablement déposer une demande d'autorisation auprès de l'ARS pour être habilitées à les réaliser. Les tests se font à partir de sang total capillaire ou sont salivaires. Cependant les tests salivaires sont moins sensibles, par exemple OraQuick® a une sensibilité de 99,2 % via la salive et de 100% via le sang (46).

Ils sont soumis au marquage CE qu'ils ont obtenu en 2011. Pour cela la sensibilité doit être égale à 100% et la spécificité >99% (47). Aujourd'hui deux marques sont utilisées en France :

- **OraQuick®** (laboratoire Orasure technologies, USA) réalisable en 20-40 min
- **Toyo® HCV** (laboratoire Nephrotek) réalisable en 15-20 min

### 1.3.3. Les buvars

Il s'agit d'une technique non invasive qui comme les TROD est utile pour le dépistage « hors les murs » et chez les patients avec une précarité veineuse. L'intérêt de cette méthode est qu'elle est réalisée avec une goutte de sang. Comme les TROD elle ne nécessite pas de couverture sociale. Elle permet de dépister plusieurs virus simultanément comme le VIH, le VHC ou le cytomégalovirus. Cependant il est nécessaire d'envoyer les buvars dans un laboratoire qui est capable de les analyser. Le résultat est obtenu dans un délais de plusieurs jours contrairement aux TROD qui nécessitent 15 minutes. Ce temps d'attente entraîne un risque d'avoir des perdus de vue lors du parcours de soin. De plus le coût à l'unité est plus élevé, environ 25€-40€ pour un buvard contre 5-10€ pour un TROD en 2019 et selon les négociations avec les laboratoires.

### 1.3.4. La machine GeneXpert® (48)

La machine GeneXpert® a été mise sur le marché par le laboratoire Cepheid en 2018. Il s'agit d'une machine dotée de cartouches qui permettent l'amplification de l'acide nucléique, dans une cassette unitaire. Le GeneXpert détecte la quantité d'ARN par RT-PCR (« Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction »). Elle permet donc d'obtenir la charge virale en une heure environ. Elle a une sensibilité de 95% et une spécificité de 98% (49). Cette technique simplifie le diagnostic des patients puisqu'elle est rapide et non invasive.



Le GeneXpert® est considéré comme de la biologie délocalisée, ce qui entraîne un flou juridique concernant la responsabilité des résultats obtenus en dehors d'un laboratoire agréé. La machine peut être utilisée lors de projets « hors les murs » de dépistage. Dans ce cas, la machine doit être validée par un laboratoire auquel le projet est rattaché. Par exemple, un CSAPA qui utilise la machine lors de dépistages doit avoir du personnel formé et une machine validée par le laboratoire d'un CHU.

Le GeneXpert® existe en différentes tailles, il peut être portatif dans le cas où il possède une à deux cartouches ou peut être utilisé en laboratoire où l'analyse d'une dizaine d'échantillons peut être faite simultanément. Il peut contenir jusqu'à 80 cartouches et peut analyser jusqu'à 345 échantillons en 8 heures. (Confère l'annexe 01)



*Figure 10: GeneXpert® IV et cartouches Xpert® HVC Viral Load du laboratoire Cepheid*

Malgré un prix de départ élevé (environ 23 000€ la machine et 32,50€ la cartouche selon les prix de 2019) des réductions sont appliquées lorsqu'une machine est achetée par une institution telle que les Agences Régionales de Santé (ARS). Ces remises ainsi que le soutien financier de certains laboratoires pharmaceutiques impliqués dans le traitement de l'hépatite C ont permis l'acquisition du GeneXpert par certains gros centres d'addictologie et centres experts d'hépatologie.

#### 1.4. L'étude du foie

Une fois que le virus de l'hépatite C a été détecté avec certitude, l'étude de l'état du foie reste une étape incontournable avant la mise sous traitement. Elle permet de savoir si le foie est à un stade de fibrose plus ou moins avancé ce qui conditionnera le suivi du patient. Il est nécessaire de la faire avant le traitement car celui-ci permet souvent une amélioration sensible de l'état hépatique. Ce bilan est particulièrement important pour détecter les patients les plus sévères F3 ou F4 qui nécessitent un suivi spécifique post-traitement. Ils devront être suivis tous les 6 mois par échographie pour écarter le développement d'un carcinome hépatocellulaire et tous les 1 à 3 ans par une fibroscopie oeso-gastro-duodénale pour écarter un risque de rupture œsophagienne. Les patients avec un score de fibrose de F0 à F2 ne nécessitent pas de suivi hépatique mais uniquement une sérologie une fois par an si le patient reste exposé à des situations à risque telle que l'injection de drogues.

L'étude du foie peut se faire par méthodes invasives ou non. Les méthodes non invasives comme les tests sanguins ou le fibroscan sont aujourd'hui favorisées. Elles permettent d'établir un **score Métavir** (50):

- F0 : absence de fibrose
- F1 : Fibrose portale et périportale sans septum fibreux
- F2 : Fibrose portale et périportale avec rares septa fibreux
- F3 : Fibrose portale et périportale avec nombreux septa fibreux
- F4 : Cirrhose

##### 1.4.1. La Ponction-Biopsie Hépatique (PBH)

La ponction-biopsie hépatique a longtemps été le test de référence pour évaluer le score Métavir. Cependant il est mal accepté par les patients puisqu'il est invasif. Il est donc compliqué de l'utiliser dans le cadre d'un suivi régulier. De plus, sa fiabilité va varier en fonction de la taille de l'échantillon prélevé et de l'interprétation de l'observateur. Les erreurs d'échantillonnage sont également possibles. La PBH est donc de moins en moins utilisée au profit des méthodes non invasives.

### 1.4.2. Les tests sanguins

Les tests sanguins sont particulièrement utilisés lors du bilan pré-thérapeutique. Ils peuvent être prescrits en ville et réalisés au sein de laboratoires de biologie. Ils permettent d'évaluer l'état hépatique à n'importe quel stade, du foie sain à la cirrhose chez un patient avec une hépatite C non traitée. A la différence de la PBH, ils sont peu invasifs.

Uniquement trois tests ont été validés par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour l'évaluation lors d'une hépatite C (51) :

- **FibroTest<sup>®</sup>** développé par l'APHP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris) et validé par la HAS en 2006. Il est notamment recommandé par l'OMS et l'EASL (« European Association for the Study of the Liver »). Le Fibrotest<sup>®</sup> permet de doser 5 biomarqueurs ajustés sur le sexe et l'âge du patient (Gamma-GT, Bilirubine totale, Alpha-2-macroglobuline, Apolipoprotéine A1, Haptoglobine) et son score correspond au stade de fibrose (tableau des correspondances en annexe 02). Il peut être décliné en ActiTest<sup>®</sup> qui dose les 5 mêmes marqueurs en plus de l'ALAT et permet d'évaluer l'activité hépatique. Ces marqueurs sont pondérés en fonction de l'âge et du sexe.
- **FibroMètre<sup>®V</sup>** spécifique pour les patients atteints d'hépatites virales. Il dose 9 biomarqueurs ajustés sur le sexe et l'âge du patient (l'alpha-2-macroglobuline, l'acide hyaluronique, l'ASAT, l'ALAT, la bilirubine totale, la gamma GT, les plaquettes, le taux de prothrombine et l'urée).
- **Hépascore** dose 4 biomarqueurs ajustés sur le sexe et l'âge du patient (l'alpha-2-macroglobuline, l'acide hyaluronique, la bilirubine totale et la gamma GT).

Les autres tests tels que les tests APRI ou fib-4 n'ont pas été validés par la HAS par manque de reproductibilité et de performances diagnostiques suffisantes. Seuls les tests validés par la HAS sont remboursés par l'Assurance Maladie.

### 1.4.3. Le fibroScan<sup>®</sup> (52)

Depuis 2008, la HAS a validé le fibroscan comme méthode d'évaluation de la fibrose lors d'une hépatite C. Il s'agit d'une méthode d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore qui

mesure l'élasticité des tissus. Le patient est allongé sur le dos et la sonde est posée perpendiculairement à la peau. Durant l'examen 5 à 10 mesures sont prises. Le résultat sera compris entre 2,5 kPA (kilopascals) et 75 kPA. Plus un milieu est dur plus son élasticité augmente donc plus la fibrose est avancée plus le résultat sera élevé (53).

Score Métavir	Élasticité du foie (en kPA)
F0-F1	2,5 – 7
F2	7 – 9,5
F3	9,5 - 14
F4 (Cirrhose)	>14

*Tableau 1: Correspondance entre élasticité du foie mesurée par fibroscan et score Métavir (54)*

Il est possible de parler de cirrhose à partir d'un seuil significatif de 14 kPA. Le fibroscan est de plus en plus favorisé car il est facile d'utilisation, indolore, rapide et permet d'obtenir des mesures reproductibles quelque soit l'opérateur. En revanche certains problèmes se posent encore. Il est difficile d'accès à cause d'un prix encore élevé (autour de 20 000€ en 2018, variable en fonction des négociations avec le laboratoire) et certaines situations peuvent compliquer les mesures (obésité, ascite, espaces inter-costaux étroits chez les sujets âgés ou maigres).

## 1.5. Les lieux de dépistage

### 1.5.1. Les CeGIDD

Les Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostic (CeGIDD) sont des centres médico-sociaux qui réalisent le dépistage de certaines maladies telles que les Infections Sexuellement Transmissibles (IST), le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), la tuberculose, les hépatites ...

### 1.5.2. Les cabinets médicaux (hépato-gastro-entérologues, infectiologues...)

Les médecins hépato-gastro-entérologues en ville ou à l'hôpital sont les spécialistes des hépatites avec les médecins infectiologues et les médecins de médecine interne. Ils étaient jusqu'au printemps 2019 les seuls à pouvoir prescrire les traitements de l'hépatite C.

Depuis le 20 mai 2019, la simplification de l'accès au traitement contre l'hépatite C chronique prévue par le MSS a permis l'ouverture de la prescription à l'ensemble des médecins.

#### 1.5.3. Les centres d'addictologie

- **CSAPA** : les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie assurent l'accueil et le suivi des personnes ayant une consommation à risque (alcool, drogues, jeux ...). Ils ont un rôle central dans le dépistage et la réduction des risques. Les centres sont composés de professionnels de santé (médecins psychiatres, addictologues, médecins généralistes, infirmiers) et d'éducateurs spécialisés. Les CSAPA sont des structures rattachées à un hôpital ou associatives et financées par l'Assurance Maladie.
- **CAARUD** : les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues accueillent les personnes exposées à des risques liés à la consommation de drogues. Ils s'adressent aux usagers de drogues qui ne sont pas forcément engagés dans une démarche de soin, car il s'agit souvent d'une population marginalisée.
- **ANPAA** : l'Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie finance des centres proches des CSAPA spécialisés dans l'alcoologie. Aujourd'hui les ANPAA ouvrent leur champ d'action aux différentes drogues illicites et médicaments psychotropes.
- **ELSA** : les Équipes de Liaison et de Soins en Addictologie sont rattachées à un centre hospitalier. Elles doivent former les professionnels des différents services aux problématiques de l'addictologie et intervenir auprès de patients. Elles sont composés au minimum d'un médecin et d'un infirmier.

#### 1.5.4. Les PASS

Les Permanences d'Accès aux Soins de Santé (PASS) sont des centres d'accueil pour les personnes en situation de précarité. Elles permettent une prise en charge médico-sociale en facilitant l'accès aux soins et en accompagnant les patients dans les démarches de soins et la connaissance de leurs droits.

#### 1.5.5. Les appartements thérapeutiques

Ce sont des appartements destinés aux personnes précaires qui ont besoin d'un accompagnement thérapeutique, psychologique, médical et social. Ils sont réservés aux personnes pouvant vivre seule et gérer leur quotidien. Les appartements thérapeutiques sont des lieux intéressants dans le cadre du dépistage de l'hépatite C car les patients restent un temps suffisamment long (plusieurs semaines) pour pouvoir être mis sous traitement et suivis s'il s'avère qu'ils sont positifs au dépistage.

#### 1.5.6. Les CADA

Les Centres d'Accueil de Demandeurs d'Asile (CADA) hébergent les migrants pendant l'étude de leurs dossiers. Ils leur assurent un suivi administratif et social en plus d'une aide financière. Ils sont généralement gérés par des associations et financés par l'État.

#### 1.5.7. Les UCSA

Les Unités de Consultation et des Soins Ambulatoires (UCSA) sont présentes dans les centres pénitenciers pour assurer les soins des populations incarcérées. Le dépistage de l'hépatite C se fait généralement dès l'arrivée de la personne. La prévalence est plus élevée en prison que dans la population générale, ce qui pourrait être causé par une circulation importante de drogues.

#### 1.5.8. Les centres psychiatriques

La prévalence des patients atteints d'hépatite C est plus importante dans les centres psychiatriques. Elle est en moyenne de 7% (55). Cela pourrait être dû au fait que l'usage de drogues est souvent associé à des désordres psychiatriques ou à une contamination directement dans le centre psychiatrique causée notamment par la promiscuité.

#### 1.5.9. Dépistage « Hors les murs »

De nombreuses personnes porteuses du virus ne se déplacent pas dans les structures précédemment citées car elles n'ont pas été amenées à entrer dans une démarche de soins. Ces personnes doivent être sensibilisées et dépistées à l'endroit où elles

se trouvent : parcs municipaux, festivals, « squats » connus ... De plus en plus d'associations (certains CSAPA ou l'association de patients AIDES notamment) se déplacent en bus à ces endroits pour dépister à l'aide de TROD les personnes présentes.

#### 1.5.10. Les pharmacies d'officine

Les pharmacies d'officine pourraient être un lieu de dépistage de l'hépatite C comme nous le verrons par la suite.

#### 1.6. Les recommandations

En 2014, le Pr Daniel Dhumeaux (hépatogastro-entérologue au CHU Henri Mondor, Créteil) recommande un élargissement du dépistage à tous les hommes de 18 à 60 ans et aux femmes enceintes dès la première consultation prénatale (16).

En mars 2018, l'AFEF (Association Française d'Étude du Foie) recommande (56) :

- « 1. Le dépistage de chaque adulte au moins une fois dans sa vie est recommandé (AE)
2. Le dépistage du VHB, du VHC et du VIH doit être combiné (AE)
3. Tous les tests de dépistage doivent être remboursés à 100% par la sécurité sociale (AE) ».

## 2. Les traitements

Depuis les années 90, les traitements n'ont pas manqué de faire parler d'eux à cause de leurs effets indésirables d'abord, de leur coût ensuite et aujourd'hui pour leur efficacité. Les traitements de l'hépatite C ont évolué rapidement en particulier ces dernières années notamment en 2018 avec l'arrivée des antiviraux à action directe pangénotypique qui sont efficaces dans plus de 95% des cas (1).

### 2.1. Les anciens traitements

Le premier traitement combinait l'interféron pegylé et la ribavirine. L'interféron est une cytokine avec des propriétés régulatrices des fonctions immunes (57). Il est injecté une fois par semaine en sous-cutané. Les effets indésirables sont nombreux : syndrome grippal dès les premières injections, asthénie, leucopénie, thrombopénie et régulièrement des troubles

de l'humeur comme de l'irritabilité voir de la dépression. La ribavirine n'a pas d'effet sur le virus si elle est utilisée seule, mais augmente l'efficacité de l'interféron. Elle est également source d'effets indésirables dont les plus importants sont l'anémie hémolytique réversible et son pouvoir tératogène (58). Elle est prise par voie orale. Le traitement était long, de 24 semaines pour les génotypes 2 ou 3 jusqu'à 48 semaines pour les génotypes 1 ou 4. Cependant la réponse virologique était de 75 à 80 % pour les génotypes 2 ou 3 et de seulement 45 à 50% pour le génotype 1.

A partir de 2011, deux antiprotéases obtiennent leur AMM (Autorisation de Mise sur le Marché): le telaprevir et le boceprevir (59)(60). Ces nouveaux traitements sont associés à l'interféron pegylé et la ribavirine (trithérapie) pour augmenter la réponse virologique chez les génotypes 1.

En 2014, les traitements de deuxième génération sont plus efficaces et mieux tolérés. Ils représentent la première grande avancée dans le traitement de l'hépatite C et l'espoir d'un traitement sans interféron. Les laboratoires Gilead mettent sur le marché le sofosbuvir (Sovaldi®), un inhibiteur de la polymérase actif sur tous les génotypes (61). Il est pris par voie orale une fois par jour avec de la ribavirine seule ou une combinaison ribavirine-interféron. Cependant ce traitement a provoqué une polémique autour de son prix (60 000€ le traitement) et était donc réservé aux patients les plus atteints tels que les patients F3-F4 et les patients transplantés.

Les autres traitements disponibles étaient :

- Siméprévir (Olysio®, Jassen Pharmaceutical) est un inhibiteur de la protéase NS3/4A. Il agit sur les génotypes 1 et 4 (62).
- Daclatasvir (Daklinza®, BMS) est un inhibiteur de la protéine non structurale NS5A. Il doit être utilisé en association avec une autre thérapie comme le sofosbuvir. Le daclatasvir agit sur tous les génotypes (63).
- Dasabuvir (Exviera®, Abbvie) et Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir (Viekirax®, Abbvie) étaient utilisés grâce à une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte. Ils étaient utilisés en association avec ou sans ribavirine chez les génotypes 1 à un stade avancé (F3 ou cirrhose compensée ou chez un patient avec des manifestations



extra-hépatiques) ou Viekirax<sup>®</sup> était utilisé seul avec de la ribavirine chez les génotypes 4 à un stade avancé (64). Leur AMM autorisait également leur utilisation chez les patients à un stade moins avancé (non cirrhotiques) mais les traitements antiviraux n'étaient à l'époque accessibles qu'aux stades les plus avancés. Ils sont en arrêt de commercialisation depuis fin 2018.

## 2.2. Les nouveaux antiviraux à action directe

### 2.2.1. Glécaprèvir-pibrentasvir (Maviret<sup>®</sup>, laboratoires Abbvie)

L'association glécaprèvir-pibrentasvir (Maviret<sup>®</sup>) a une action pangénotypique, c'est-à-dire qu'elle est efficace sur les 6 génotypes du virus. Elle a été mise sur le marché le 8 mars 2018 en France. Le glécaprèvir est un inhibiteur de la protéase NS3A/4A et le pibrentasvir est un inhibiteur de la polymérase NS5A. Ces deux antiviraux d'action directe vont bloquer spécifiquement la réplication du virus. Cette association permet d'atteindre une Réponse Virologique Soutenue (RVS) très élevée, supérieure à 90%, sur une durée courte de 8 à 16 semaines sans ribavirine (65).

Les patients non cirrhotiques naïfs de traitements sont traités pendant 8 semaines et les patients naïfs de traitements cirrhotiques sont traités en 12 semaines. Seuls les patients porteurs du génotype 3 préalablement traités par interféron, ribavirine associée ou non au sofosbuvir ou par sofosbuvir associé à la ribavirine, sont traités en 16 semaines. Le traitement est contre-indiqué chez les patients avec une cirrhose décompensée (Child-Pugh C) et n'est pas recommandé chez les Child-Pugh B. Le score Child Pugh permet d'établir un pronostic de survie à un an des patients cirrhotiques. Il est évalué à partir de la bilirubine, l'albumine, le temps de prothrombine, l'ascite et l'encéphalopathie. Le résultat permet de classer les patients avec un Child-Pugh A (survie à un an entre 100-85%), B (survie à un an entre 80-60%) et C (survie à un an entre 45-35%) (66).

Moins de 1% des patients sous traitement arrêtent le traitement avant la fin car les effets indésirables sont peu fréquents. Les effets indésirables les plus fréquents sont une fatigue importante et des céphalées (incidence >10%). Ces résultats ont conduit la Commission de la transparence à attribuer un Service Médical Rendu (SMR) important. Maviret<sup>®</sup> a reçu une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) IV c'est-à-dire mineure.

Maviret<sup>®</sup> doit être pris par 3 comprimés en une prise par jour avec de la nourriture.

C'est le premier traitement de l'hépatite C à être délivré en ville. Il est remboursable à 100%. Le prix d'une boîte pour un mois de traitement s'élève à 14 424,12 €. Pour un traitement de 8 semaines, le coût total est donc de 28 848, 24€ en septembre 2019.

### 2.2.2. Sofosbuvir-velpatasvir (Epclusa<sup>®</sup>, laboratoires Gilead)

Epclusa<sup>®</sup> est une association fixe de sofosbuvir et de velpatasvir. Elle a une action pangénotypique chez les adultes avec ou sans cirrhose. Elle a également obtenu un SMR important et une ASMR mineure. Le sofosbuvir est un analogue nucléotidique du VHC, il inhibe la polymérase NS5B. Le velpatasvir est un inhibiteur de la polymérase NS5A (67).

Le profil de tolérance est comparable à celui du sofosbuvir. Epclusa<sup>®</sup> se prend en une fois, un comprimé, avec ou sans nourriture pendant 12 semaines. Le traitement se prend seul mais peut être associé à de la ribavirine chez les patients de génotype 3 avec une cirrhose compensée et chez les patients en échec de traitement contenant un inhibiteur de la NS5A. Dans le cas d'un retraitement d'un précédent échec thérapeutique, la durée sera de 24 semaines. Certaines précautions sont à prendre chez les patients traités à l'amiodarone et par des antagonistes de la vitamine K. A l'instar du glécaprévir-pibrentasvir, Epclusa a reçu un SMR important et une ASMR IV (mineure) par la Commission de la Transparence.

Le traitement est remboursé à 100%. La boîte de 28 comprimés a subi une baisse de prix en novembre 2018 et s'élève aujourd'hui à 8 208,29 €. Pour un traitement de 12 semaines le coût total est donc de 24 624,87€ en septembre 2019. L'ensemble des traitements du laboratoire Gilead (Sovaldi, Harvoni, Epclusa et Vosevi) a subi cette baisse de prix.

### 2.2.3. Lédipasvir-sofosbuvir (Harvoni<sup>®</sup>, laboratoires Gilead)

Harvoni<sup>®</sup> est indiqué chez l'adulte avec une hépatite C chronique de génotype 1, 3 ou 4 avec ou sans cirrhose. Ce traitement est recommandé aux patients avec une hépatite C avancée (fibrose F3 ou F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques), ceux en pré/post-transplantation hépatique ou post-transplantation rénale. Harvoni<sup>®</sup> est une association du sofosbuvir et du lédipasvir. Le lédipasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A, il bloque la réplication du virus et l'assemblage des virions (68).

La durée du traitement est de 12 semaines chez les patients avec un génotype 1 ou 4

sans cirrhose et 24 semaines chez ceux qui présentent une cirrhose compensée. Dans le cas d'une cirrhose décompensée ou en pré/post-transplantation hépatique Harvoni® est associé à de la ribavirine pendant 24 semaines. Pour les patients porteurs d'un génotype 3 retraités après un premier échec ou présentant une cirrhose Harvoni® est associé à de la ribavirine pendant 24 semaines. La posologie est d'un comprimé une fois par jour, avec ou sans nourriture.

La boîte de 28 comprimés est remboursée à 100%. Son prix s'élève à 12 382,29 €.

#### 2.2.4. Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir (Vosevi®, laboratoires Gilead)

Vosevi® est un traitement pangénotypique de l'infection chronique du virus de l'hépatite C associant le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprevir. Le velpatasvir est un inhibiteur de la polymérase NS5A et le voxilaprevir est un inhibiteur de la protéase NS3A/4A. Les patients naïfs de traitement sans cirrhose doivent prendre le traitement pendant 8 semaines. Les patients naïfs avec une cirrhose compensée suivent un traitement de 12 semaines sauf chez les patients atteints d'un génotype 3 le traitement en 8 semaines peut être envisagé. Chez les patients préalablement traités par un antiviral à action directe, le traitement sera de 12 semaines (69).

Selon la Commission de la transparence, l'intérêt de Vosevi® par rapport aux autres antiviraux à action directe disponible est la réduction du temps de traitement chez les patients atteints d'un génotype de type 3 et son efficacité chez les patients en échec après un premier traitement. Comme pour les autres antiviraux à action directe, Vosevi® a été évalué avec un SMR important et une ASMR IV mineure.

La posologie est d'un comprimé par jour avec de la nourriture. Il est disponible en pharmacie de ville et est remboursé à 100%. Le prix actuel après la baisse appliquée en novembre 2018 est de 12 382,29 € la boîte de 28 comprimés.

#### 2.2.5. Elbasvir- grazoprevir (Zepatier®, laboratoire MSD)

Zepatier® est une association d'elbasvir, un inhibiteur de la polymérase NS5A et de grazoprevir, inhibiteur de la protéase NS3A/4A. Elle est indiquée chez les patients porteurs des génotypes 1 et 4 chez l'adulte, sans ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A). Les

études ont montré une efficacité importante avec une réponse virologique soutenue supérieure à 90%. Zepatier n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (70).

La posologie est d'un comprimé par jour pendant 12 semaines à l'exception de certains patients pour lesquels le risque d'échec est important. Chez les patients avec un taux d'ARN-VHC initial > 800 000UI/mL et/ou la présence de polymorphismes spécifiques de la NS5A qui peuvent entraîner une réduction de l'activité de l'elbasvir, le traitement est étendu à 16 semaines.

Le traitement de 12 semaines coûte 28 732 €, pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie. Avant la baisse appliquée en 2018 aux produits des laboratoires Gilead, Zepatier était le traitement de l'hépatite C le moins cher. Dans un communiqué de presse du 8 décembre 2016, Marisol Touraine Ministre des Affaires Sociales et de la Santé avait déclaré que "le prix de ce médicament était inférieur de près de 38 % à celui des autres médicaments contre l'hépatite C actuellement disponibles sur le marché" (71). Ce prix a permis l'accès universel aux traitements contre l'hépatite C.

### 2.3. Les recommandations

En mars 2018, l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF) a publié ses recommandations pour l'élimination de l'hépatite C en 2025. Après la mise sur le marché des traitements pangénotypiques, le but est de trouver des solutions pour simplifier le parcours de soin et prendre en charge plus de patients infectés. Alors que les traitements devaient être prescrits par des spécialistes des hépatites (infectiologues, hépatologues et internistes), l'AFEF recommandait l'ouverture à l'ensemble des médecins (56).

Le 20 mai 2019, le MSS informe lors d'un communiqué de presse : « La prescription de deux médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique est ouverte aujourd'hui à l'ensemble des médecins, et notamment aux médecins généralistes, comme prévu par le Plan priorité prévention. » (72).

Les deux traitements mentionnés sont le glécaprévir-pibrentasvir (Maviret®) et le sofosbuvir-velpatasvir (Eplclusa®) qui sont les deux médicaments à prescrire en première

ligne pour les formes non compliquées en l'absence de comorbidités. Les médecins généralistes peuvent désormais prescrire ces traitements chez les patients rentrant dans le « parcours simplifié » (73).

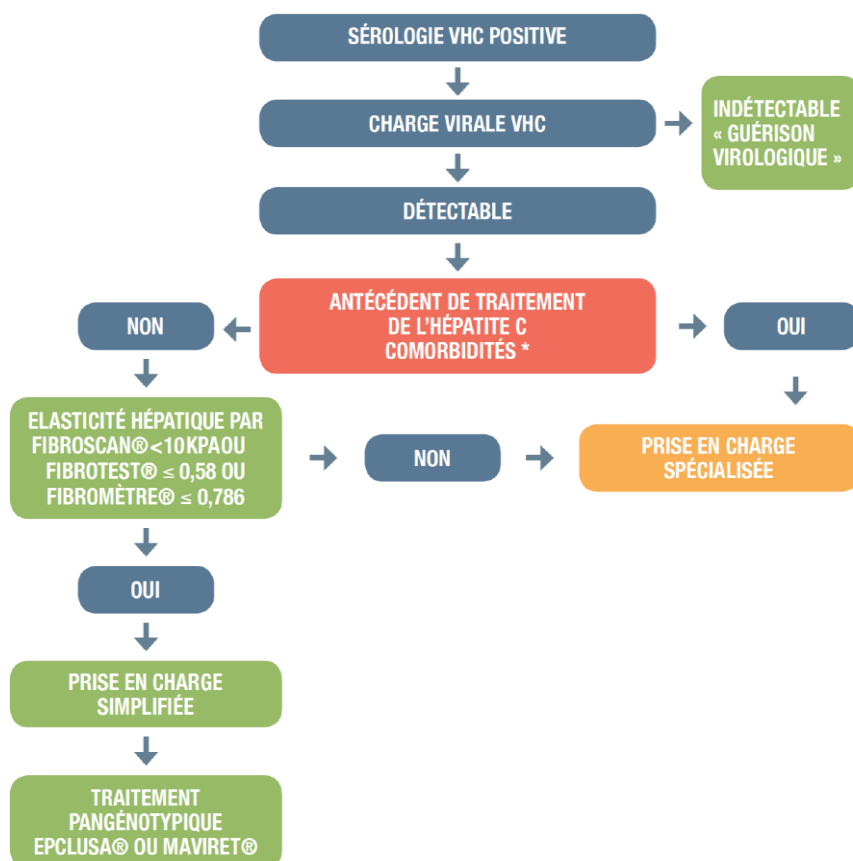


Figure 11: Algorithme de prise en charge de l'hépatite C, AFEF, Recommandations 2018 (56) et Fiche mémo de la HAS, mars 2019 (73)

Les patients entrant dans ce parcours simplifié doivent répondre aux critères suivants :

- ne présentent pas de maladie hépatique sévère, évaluée par trois méthodes non invasives. Les valeurs doivent être inférieures aux seuils :
  - Fibrotest® ≤ 0,58
  - Fibromètre® ≤ 0,786
  - FibroScan® < 10 kPa
- n'ont pas de co-infection avec le VHB ou le VIH
- ne présentent pas d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- n'ont pas de comorbidités non contrôlées (consommation d'alcool excessive, diabète,

obésité)

- n'ont jamais été traités pour l'hépatite C dans le passé.

Si le patient ne répond pas à ces critères, il doit être pris en charge par un spécialiste et son cas doit être examiné lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Concernant le traitement universel, l'AFEF recommande (56):

« 1. Le traitement de l'hépatite C doit pouvoir être prescrit par l'ensemble des médecins (AE)

2. Le suivi du traitement peut être réalisé par du personnel soignant non médical (AE)

3. Les agents antiviraux directs doivent être disponibles dans toutes les pharmacies (AE) ».

En cas d'un échec de traitement c'est-à-dire une charge virale positive 12 semaines après la fin du traitement précédent, l'AFEF recommande d'éliminer une réinfection. S'il s'agit bien d'un échec, il faut procéder à l'historique des traitements et à une recherche des mutations si l'échec suit un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A de 2ème génération (elbasvir, pibrentasvir, velpatasvir). Le cas doit être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). S'il s'agit d'un échec après un traitement par des antiviraux de première génération, il est recommandé de prescrire Vosevi (sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir) seul pendant 12 semaines ou avec de la ribavirine pendant 12 à 24 semaines chez les cirrhotiques porteurs d'un génotype 3. Chez les cirrhotiques décompensés, Epclusa (Sofosbuvir + velpatasvir) avec de la ribavirine pendant 24 semaines est recommandé. Si l'échec suit des antiviraux de 2ème génération, il n'y a aucune recommandation à ce jour. Cependant l'étude Magellan-3 démontre l'efficacité de Maviret (Glecaprevir + pibrentasvir) associé à de la ribavirine et au sofosbuvir en 12 ou 16 semaines.

Tableau récapitulatif de la durée des traitements en annexe 03.

### **PARTIE III: La stratégie d'éradication en France**

« L'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2030 repose sur 3 actions principales à mettre en œuvre :

- renforcer l'accessibilité aux traitements de l'hépatite C par l'ouverture à de nouveaux prescripteurs en favorisant les réseaux ville-hôpital ;
- renforcer le dépistage de proximité par Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) dans une approche combinée du VIH, VHC, VHB ;
- renforcer la prévention par des actions innovantes « d'aller-vers » pour toucher les publics prioritaires et éloignés du système de santé. » (74).

#### 1. Stratégie nationale de santé 2018 – 2022

Dans la stratégie nationale de santé présentée en mars 2018 par le Premier Ministre, l'éradication de l'hépatite C est une des priorités. La problématique est notamment mentionnée dans la partie « Garantir l'accès aux traitements innovants ». Il s'agit de faciliter le développement des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) qui ont permis un accès précoce aux nouveaux traitements de l'hépatite C. Par exemple, Maviret® a obtenu une ATU du 15 décembre 2016 au 30 juin 2017 (65) et Harvoni® avait également une ATU jusqu'au 18 décembre 2014 (68).

Dans les mesures phares du Plan Priorité Prévention de 2018-2019, une des priorités est de « Mieux dépister et traiter pour éradiquer l'hépatite C » (75).

Trois points sont mis en avant :

- L'ouverture de la prescription des antiviraux à action directe à de nouveaux prescripteurs
- Renforcer le dépistage par les TROD
- Favoriser les missions « hors les murs »

#### 2. La stratégie en CSAPA et CAARUD

La stratégie d'éradication de l'hépatite C passe en grande partie par les actions mises en place par les CSAPA et les CAARUD. Ils vont toucher des populations très concernées par la maladie en particulier les usagers de drogues par voie intraveineuse.

En mai 2018, un groupe de travail sur la vulnérabilité sociale en partenariat avec le RESPADD (Réseau de Prévention des Addictions) et la Fédération Addiction a rédigé un manuel : « Hépatite C : renouvellement des stratégies en CAARUD ET CSAPA » (1). Il constitue un support pour les structures d'addictologie dans la prise en charge de l'hépatite C.

Il recommande :

- De développer les projets « hors les murs » pour les personnes trop éloignées des structures de soin.
- De favoriser le partage d'expérience entre usagers de drogues à l'aide de « patient-expert » déjà traités qui peuvent rassurer les usagers réticents à se faire dépister et/ou traiter. Des « week-ends santé » sont également organisés par l'association AIDES pour répondre à toutes les questions que se posent les porteurs du VIH ou du VHC.
- Que l'ensemble des équipes doit connaître les techniques de dépistage, le parcours de soin et les traitements mais il est préférable d'avoir un référent hépatite C dans la structure pour coordonner au mieux les projets.
- De prendre le temps d'un entretien pré-dépistage pour informer le patient sur la suite des événements en cas de résultats positifs. Ces informations permettraient de rassurer le patient et d'obtenir une meilleure acceptation de sa part.
- De s'adapter aux difficultés rencontrées par les différentes populations touchées par l'hépatite C, par exemple les personnes détenues ou migrantes qui ne sont pas enclines à raconter le contexte difficile au cours duquel elles se sont infectées.
- L'unité de lieu est un point essentiel de la prise en charge il permet de limiter le



nombre de « perdus de vue ».

Exemple du projet SCANVIR en Limousin (76):

Il s'agit d'un projet d'amélioration du parcours de soin sur le département du Limousin piloté par deux gastro-hépto-entérologues du CHU de Limoges : Pr Véronique Loustaud-Ratti et Dr Maryline Debette-Gratien. Elles travaillent en lien avec les structures régionales déjà présentes (CAARUD, CSAPA) et les réseaux Hepatolim et Addictolim qui permettent notamment d'aider à la diffusion des informations et à la mise en relation avec les médecins généralistes. Le Limousin est une zone avec des villes de taille moyenne assez isolées, ce qui rend cette région idéale pour réaliser une expérimentation qui peut être reproductible sur l'ensemble de la France.

Sur chaque site un binôme addictologue/hépatologue est identifié et une infirmière coordinatrice formée à l'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) et au fibroscan se déplace sur des demies-journées de dépistage définies. Elle vient avec des TROD et un fibroscan mobile. Un hépatologue ou un infectiologue se déplace également pour pouvoir prescrire un traitement en cas de résultat positif. Ce système permet de réaliser le parcours de soin entièrement sur une demie-journée et d'éviter les « perdus de vue ». Le service d'hépatologie du CHU de Limoges acquiert également une machine GeneXpert du laboratoire Cepheid. La machine va être financée pour tous les centres experts en France. Ceci permet d'améliorer un peu plus le parcours puisqu'il n'est plus nécessaire d'attendre le retour de la sérologie. L'ensemble du parcours peut-être réalisé pendant cette demie-journée et le patient peut commencer son traitement directement.

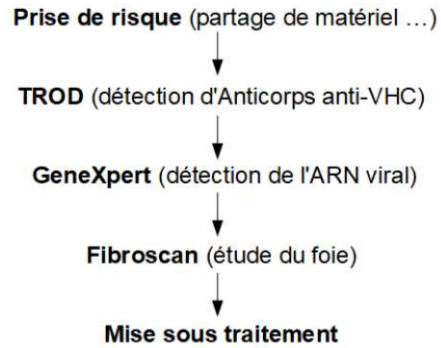


Figure 12: Parcours d'un diagnostic "hors les murs"



Figure 13: Carte du développement du projet SCANVIR sur le

Ce projet permet de renforcer le dépistage et d'organiser la prise en charge en dehors des structures. La prise en charge a pu être décentralisée sur Brive-La-Gaillarde et Guéret, par la suite sur Périgueux et prochainement sur Tulle.

A la suite de ces journées de dépistage, les patients sont suivis dans les centres CSAPA ou CAARUD où le traitement peut leur être délivré de façon journalière ou hebdomadaire par une infirmière pour ceux qui sont dans les situations les plus précaires.

### 3. Stratégie « hors les murs »

La HAS recommande d'innover dans des projets « d'aller vers » pour prendre en charge les personnes qui ont quitté ou ne sont jamais entrées dans un parcours de soins.

L'**équipe mobile hépatites** a été créée en juillet 2013 par le Dr André-Jean Remy du Centre Hospitalier de Perpignan (77). L'Aude-Pyrénées représente environ 500 000 personnes. C'est une région de grande précarité, proche de l'Espagne, où le nombre d'usagers de drogues est élevé. Le but est d'augmenter le nombre de personnes dépistées et traitées ainsi que d'améliorer le parcours de soins.

Cette équipe a plusieurs missions :

- former le personnel médico-social notamment des centres CSAPA/ CAARUD
- informer les usagers de drogues
- dépister par TROD VHC/ VHB /VIH
- réaliser des fibroscans mobiles sur site
- réaliser des évaluations et des diagnostics sociaux
- réaliser des bilans biologiques gratuits à la Permanence d'Accès aux Soins de Santé (PASS)
- le « fil vert » : réalisation de TROD et fibroscan « hors les murs »
- favoriser les RCP et l'accès aux traitements

Au bout de 3 ans, le Dr Remy a réalisé un bilan lors du 18ème forum national des hépatites virales et des maladies du foie :

- 2167 personnes prises en charge
- 1329 TROD VHC réalisés

- 16,5% TROD VHC positifs en 2015
- 18% TROD VHC positifs en 2016
- 160 patients guéris

Le **fil vert** est un projet « hors les murs » de l'équipe mobile hépatites. A l'aide d'un camion une équipe se déplace pour dépister une population cible d'usagers de drogues, de détenus et ex-détenus, de personnes en situation précaire, de migrants et de malades psychiatriques. Ils réalisent des TROD et un fibroscan mobile avant d'orienter les patients positifs pour une mise sous traitement.

#### 4. Campagne SOS hépatite



Figure 14: Affiches de la campagne "Faites du bruit" de SOS hépatites, octobre 2018

En 2018, l'association SOS hépatites lance la campagne « Faites du bruit » (37) en partenariat avec l'AFEF et le soutien des laboratoires Abbvie et Gilead. Alors que l'hépatite C était très peu connue par la population générale, cette campagne avait pour but de faire parler de l'hépatite C pour sensibiliser sur le fait que tout le monde peut être concerné.

Outre la volonté de faire connaître cette pathologie, elle avait également pour but d'éliminer les *a priori* qui peuvent exister notamment sur les traitements. En effet les qualités

des nouveaux traitements n'ont pas fait autant de bruit que les effets indésirables de l'interféron.

Les affiches de la campagne délivrent 3 messages :

- « L'hépatite C ça concerne tout le monde ». Les nouvelles recommandations incitent chaque personne à se faire dépister au moins une fois au cours de leur vie.
- « Aujourd'hui on guérit l'hépatite C » avec les antiviraux d'action directe pangénotypiques.
- « 75 000 personnes ignorent qu'elles ont l'hépatite C ». Cependant il s'agit d'une estimation et ce chiffre serait plus élevé que la réalité, il resterait environ 60 000 personnes à dépister à ce jour. Il faut déduire au chiffre de 75 000 personnes, 12 500 décès et 14 000 personnes âgées de plus de 80 ans.

La campagne a également été déclinée en spot de télévision qui a été diffusé pendant les publicités. Elle a aussi été diffusée sur les réseaux sociaux tels que Youtube ou Facebook et via un site internet dédié (<https://dubruitcontrelhepatitec.com/>). Sur le site il est possible d'avoir des informations sur les comportements à risques, les techniques de dépistage et les traitements. Il y a également plusieurs liens qui renvoient vers l'annuaire santé de l'assurance maladie pour prendre rendez-vous avec un médecin. Cependant le lien renvoie vers une page d'accueil et non pas un annuaire spécifique des professionnels de santé impliqués dans l'hépatite C ce qui rend la recherche complexe. Malgré ce support le patient peut-il organiser son parcours de soin sans l'aide d'un professionnel ?

Pour toucher un large public, l'équipe de SOS hépatites est également présente sur le tour de France cet été 2019.

## **PARTIE IV : Rôle des pharmacies d'officine dans l'éradication de l'hépatite C**

### 1. Importance des pharmacies

#### 1.1. Limites du parcours actuel

Grâce aux actions mises en place au niveau national et local, nous pouvons aujourd'hui observer une diminution de la prévalence de l'hépatite C en France. Cependant pour atteindre une éradication de la maladie il va être nécessaire de chercher les derniers patients au cas par cas, au vu du profil de la population concernée représentée par des personnes précaires souvent « hors du système » (au chômage, sans domicile fixe, migrants sans papier) et qui ne peuvent ou ne souhaitent pas entrer dans un parcours de soin. Pour ces derniers cas qui seront certainement les plus difficiles à prendre en charge, la principale difficulté va être de les identifier. Cette population ne se déplacera ni en CSAPA ni en CAARUD où les efforts sont les plus concentrés. Cette problématique met en exergue l'importance d'une stratégie « hors les murs » de plus en plus développée par les associations.

Les pharmacies d'officine ont un rôle central dans le système de santé puisqu'elles sont bien souvent les structures les plus accessibles et sont également plus nombreuses que les structures d'addictologie (22 510 pharmacies d'officine (78) *versus* 467 CSAPA en France). Les officines permettent donc de couvrir les « zones blanches ». Les populations n'entrant pas dans le système de soin sont souvent amenées à se rendre à la pharmacie pour des raisons très diverses. Par exemple pour un traitement qui nécessite un renouvellement semestriel, un patient ira voir son médecin deux fois et son pharmacien douze fois dans l'année. Dans le cas des usagers de drogues très concernés par l'hépatite C, ils peuvent se rendre à l'officine pour venir chercher une stéribox ou leurs Traitements Substitutifs aux Opiacés (TSO) par exemple. Le développement de la prise en charge en officine permettrait donc de « capter » les derniers cas.

#### 1.2. Importance des pharmaciens dans le dépistage

##### 1.2.1. Sensibilisation à la problématique de l'hépatite C et informations

Malgré la campagne de communication de SOS Hépatites et de l'AFEF, l'hépatite C

est généralement très peu connue, aussi bien les modes de transmission que les techniques de dépistages ou les traitements. Pour pouvoir éradiquer le virus il est important que tout le monde ait connaissance des modes de transmission pour ne pas continuer à le propager. Par exemple les pharmaciens d'officine sont en bonne position pour promouvoir l'utilisation de stéribox. De plus la campagne n'a pas été relayée dans les pharmacies mais uniquement dans les centres d'addictologie et de dépistage or les pharmacies permettent de toucher un public plus large et pas uniquement les usagers de drogues ou les personnes ressentant la nécessité de se faire dépister. Cela permettrait donc de trouver certaines personnes concernées par l'hépatite C à la suite d'une prise de risque ou d'une exposition ancienne mais qui n'auraient pas conscience de ce danger et ne se rendront donc pas dans un centre de dépistage. Par exemple, les HSH (Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes) pratiquant le Chemsex (relations sexuelles sous substances) ont un fréquent déni de leur statut d'usagers de drogues et des pratiques à risque auxquelles ils s'exposent. Ils ne se déplaceront pas dans un centre de dépistage puisqu'ils ne se sentent pas concernés par la question mais pourraient voir les communications déployées en pharmacie.

Les pharmaciens peuvent également être un bon relais pour informer les patients sur l'efficacité et la facilité des nouvelles techniques de dépistage et des nouveaux traitements. Cela pourrait rassurer les patients réticents à se rendre dans les centres de dépistage car ils resteraient sur d'anciennes informations.

### 1.2.2. Réalisation de TROD

Dans la fiche de la HAS « Place des Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C » (79) validée en mai 2014, la HAS recommandait que l'utilisation des TROD soit étendue aux pharmaciens.

Jusqu'à présent les pharmaciens d'officine ne sont pas autorisés à réaliser les TROD VHC. D'après le texte n°47 paru au Journal Officiel du 5 août 2016 (Annexe 04), les pharmaciens d'officine sont autorisés à réaliser des tests de glycémie, des tests diagnostiques d'angine à streptocoque A et ceux de la grippe (44).

En 2019, l'équipe mobile hépatites du Dr André-Jean Remy à Perpignan a lancé une expérimentation dans 10 pharmacies de la région Aude Pyrénées qui sont autorisées à réaliser des TROD. Le projet « DEPIST'C PHARMA » a été autorisé par l'arrêté du 26 juin

2019 et publié au Journal Officiel du 30 juin 2019 (80) pour une durée de 18 mois à partir de l'inclusion du premier patient. Il est prévu que 10 tests soient réalisés par semaine et par officine ce qui représente 5000 dépistages sur l'année. Une prévalence de 10 % est attendue lors de cette expérimentation. D'une part parce que la prévalence dans cette région est supérieure à la moyenne nationale. D'autre part les patients testés sont sélectionnés via un questionnaire qui permet d'identifier les facteurs de risque auxquels le patient a pu être exposé.

Le projet est financé via l'article 51 de la loi de la Sécurité Sociale de 2018. Il s'agit d'un financement qui soutient les projets innovants qui permettraient d'améliorer le parcours de soin, l'accès aux soins ou l'efficacité du parcours. Les dossiers sont déposés auprès des ARS qui sélectionnent les projets financés. Par ce biais les TROD sont fournis gratuitement aux officines. Il permet également de financer le reste des dépenses tel que le personnel et les formations.

Les conditions de mise en place du projet sont les suivantes :

- 2 personnes par officine doivent être formées sur 3 jours
- le local doit être adapté avec un espace de confidentialité et un circuit Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI)
- les patients inclus doivent être majeurs et présenter au moins un facteur de risque

Les patients ayant un TROD positif seront pris en charge par l'équipe mobile hépatites. L'équipe réalisera une charge virale en temps réel avec le nouveau matériel du laboratoire CEPHEID (conf. la partie II.1.3.5) ainsi qu'un fibroscan pour évaluer l'étendue de la fibrose hépatique.

Les officines seront rémunérées à hauteur de 4€ par test négatif et 14€ par test positif. Ce projet « test and treat » permettra d'évaluer sa faisabilité à l'échelle nationale.

Les patients doivent faire face à plusieurs freins qui les empêchent de se faire dépister mais qui peuvent être levés par une information appropriée :

- une mauvaise expérience du soin dans des structures classiques
- un rapport au corps compliqué
- un capital veineux abîmé
- la crainte d'être stigmatisé par son entourage



- les souvenirs des anciens traitements
- les souvenirs des anciens critères d'accès aux traitements
- l'absence de symptômes

Certains de ces freins peuvent être levés par le fait que le patient à l'officine est en dehors du centre d'addictologie où il a l'habitude d'aller.

Le fibroscan peut être utilisé en amont des TROD pour obtenir une meilleure acceptation des usagers qui peuvent être réticents à ce type de dépistage alors que le fibroscan est plus ludique et original bien que plus cher.

### 1.3. Importance dans la délivrance du traitement

Les pharmaciens ont un rôle primordial dans la délivrance des traitements et la vérification des ordonnances. Le laboratoire Abbvie a négocié que la délivrance de leur traitement Maviret® puisse se faire en pharmacie d'officine en parallèle de sa délivrance par rétrocession à l'hôpital. A la suite de sa mise sur le marché en mars 2018, les traitements du laboratoire Gilead (Epclusa®, Solvadi®, Harvoni®) ont pu également être délivrés en pharmacie de ville.

D'après les pharmaciens interrogés (questionnaire en annexe 5), ils découvrent les traitements au moment où ils étudient l'ordonnance. Ce problème est pallié en partie par le service pharmacie d'Abbvie. Maviret® est vendu aux pharmacies de ville par vente directe en 24 heures c'est-à-dire qu'il ne passe pas par les grossistes. Dans le colis dans lequel le traitement est livré le laboratoire ajoute un livret d'information à destination du pharmacien pour qu'il puisse connaître les points importants à présenter au patient. En cas de doute sur un point, le laboratoire joint le numéro de l'information médicale. Ils ont également un service de rappel des pharmacies au moment où ils doivent commander la seconde boîte pour qu'elle puisse être à disposition dans les temps et qu'il n'y ait pas de rupture dans le traitement. Le paiement au laboratoire se fait dans un laps de temps suffisamment long pour que la pharmacie puisse être remboursée avant par la sécurité sociale et ne soit donc pas obligée d'avancer les frais.

L'information médicale des laboratoires a une grande importance pour aider les pharmaciens dans la délivrance de nouveaux traitements notamment en ce qui concerne les

interactions médicamenteuses. Il est également possible de vérifier les interactions sur le site anglais de l'Université de Liverpool : <https://www.hep-druginteractions.org/> ou avec l'aide du logiciel de prescription qui donne les informations essentielles à connaître pour la vérification des ordonnances.

Pour les pharmaciens d'officine, certaines interactions sont importantes à connaître :

- Les IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons) qui sont des antiacides vendus en libre-service à l'officine. Environ 25% de la population consomment des IPP (81) et ne le précise pas à son médecin ou son pharmacien. Il n'y a pas d'interaction avec Maviret® au contraire un intervalle de 4 heures doit être respecté entre la prise d'un IPP (65) et celle d'Epclusa® (67).
- Les TSO (Traitements de Substitutions aux Opiacés) la méthadone et la buprénorphine sont très souvent des co-médications des traitements de l'hépatite C puisque les usagers de drogue sont les plus touchés par le VHC. Maviret® n'a pas d'interaction avec les TSO. Selon le site HepDrug (82), Epclusa® a une interaction potentielle avec la buprénorphine mais pas d'interaction prévisible avec la méthadone.
- Les traitements contre le VIH sont également des co-médications régulières des traitements de l'hépatite C en effet la séroprévalence du VHC chez les patients porteurs du VIH se situe entre 16,5% et 19%.

<b>INTERACTIONS AVEC MAVIRET (glécaprévir/ pibrentasvir)</b>	
<b>Anticoagulants</b>	
Dabigatran étexilate	Contre-indiqué
<b>Anticonvulsivants</b>	
Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone	Contre-indiqué
<b>Antimycobactériens</b>	
Rifampicine	Contre-indiqué
<b>Antiviraux anti-VIH</b>	
Atazanavir + ritonavir	Contre-indiqué

Darunavir + ritonavir, Efavirenz+emtricitabine+fumarate de ténofovir disoproxil, lopinavir+ritonavir	Non recommandé
<b>Immunosuppresseurs</b>	
Ciclosporine > 100mg	Non recommandé
Tacrolimus	Aucune précaution d'emploi
<b>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase</b>	
Atorvastatine, simvastatine	Contre-indiqué
Lovastatine	Non recommandé
Pravastatine, Rosuvastatine, Fluvastatine, pitavastatine	Aucune précaution d'emploi
<b>Produits contenant de l'éthinylestradiol (EE)</b>	
EE/norgestimate, EE/levonorgestrel	Contre-indiqué
<b>Produits à base de plantes</b>	
Millepertuis	Contre-indiqué

Tableau 2: Interactions avec le glécaprévir-pibrentasvir (65)

<b>INTERACTIONS AVEC EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir)</b>	
<b>Antiarythmique</b>	
Amiodarone	Surveillance rapprochée
<b>Antagonistes de la vitamine K</b>	
Warfarine, fluindione, acenocoumarol	Surveillance de l'INR*
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons</b>	
Oméoprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabéprazole	Risque d'interactions potentiel
<b>Antiviraux anti-VIH</b>	
Ténofovir disoproxil fumarate	Risque d'interactions potentiel
<b>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase</b>	
Rosuvastatine	Risque d'interactions potentiel
<b>Digitaliques</b>	
Digoxine	Risque d'interactions potentiel

Tableau 3: Interactions avec le sofosbuvir-velpatasvir (67)

\*INR : International Normalized Ratio

#### 1.4. Importance dans le suivi de l'observance

Au vu du coût élevé des traitements, l'observance doit être la plus élevée possible. Puisque le patient n'a pas l'obligation d'aller faire renouveler son ordonnance chez le médecin, le pharmacien est le mieux placé pour suivre l'observance de son patient si celui-ci n'est pas suivi dans un centre CSAPA ou CAARUD. Il est important de vérifier que le patient vienne chercher la deuxième ou troisième boîte de son traitement.

#### 1.5. Importance dans la prévention des recontaminations

Après que le patient ait été traité et guéri de l'hépatite C, il ne doit pas se recontaminer. En effet il y a environ 5000 recontaminations par an, 70% d'entre elles sont des usagers de drogues (56). Pour cela le patient doit être informé des modes de transmission et être incité à arrêter les prises de risque telles que l'injection de drogue par voie intraveineuse. Le pharmacien peut ainsi amener un patient toujours actif dans ses pratiques addictives à utiliser une stéribox par exemple.

### 2. Les freins à la prise en charge par les pharmaciens d'officine

Dans le cadre de cette thèse, plusieurs pharmaciens ont été interrogés notamment pour connaître leur intérêt et les freins potentiels à une prise en charge en officine. Les personnes interrogées reconnaissent être intéressées par le sujet bien que trop peu informées. Voici les différents freins soulevés :

- Ils n'ont souvent que des notions très vagues de l'hépatite C et des informations partielles lues dans la presse spécialisée ou délivrées par le patient lui-même. Les pharmaciens d'officine devraient pouvoir répondre aux questions de leur patient ce qui n'est pas toujours le cas à ce jour.
- La totalité des pharmaciens interrogés ont soulevé comme premier problème un manque de temps pour gérer leurs nouvelles missions à l'officine. Depuis l'arrêté du 1er août 2016, ils sont autorisés à réaliser les tests capillaires d'évaluation de la glycémie, les tests oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque A et de la grippe. Ils peuvent également réaliser des entretiens pharmaceutiques pour les patients asthmatiques, diabétiques, fumeurs ou sous

anticoagulants oraux. Ces entretiens réalisés par le pharmacien dans un lieu approprié permettent au patient de lui délivrer les informations nécessaires à la bonne utilisation de son traitement et d'améliorer son hygiène de vie. Ils font partie de l'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) (83). A partir de l'hiver 2019, les pharmaciens d'officine auront également le droit de réaliser les vaccins anti-grippe. Ces nouvelles missions sont extrêmement chronophages, bien que rémunérées, et demandent une réorganisation de l'équipe officinale puisque le pharmacien ne peut plus consacrer autant de temps au comptoir. La mise en place du dépistage de l'hépatite C à l'officine devrait donc être facilitée pour accaparer le moins de temps possible (formation le soir, aide dans les démarches administratives ...).

- A l'officine le nombre de pharmaciens assistants nécessaire dépend du chiffre d'affaire : tous les 1,3 millions d'euros supplémentaires un pharmacien assistant doit être engagé (84). Avec les nouveaux traitements coûteux qui étaient réservés à l'hôpital auparavant et qui sont aujourd'hui disponibles en ville (trithérapie, traitements de certains cancers, antiviraux à action directe ...) le chiffre d'affaire augmente rapidement mais de façon non régulière. Il suffit parfois d'un patient sous traitement pour passer à la tranche supérieure. Si cet unique patient arrive à la fin de son traitement ou ne vient plus se servir à la pharmacie, le chiffre d'affaire va diminuer rapidement alors qu'un pharmacien aura été engagé.
- Le dépistage en officine étant simplement au stade d'expérimentation à Perpignan, les formalités pour qu'il puisse être réalisé en officine ne sont pas encore définies. Pour le personnel non médical (autre que médecin et sage-femme) comme les infirmiers ou les éducateurs spécialisés, une formation d'environ 3 jours par un organisme agréé est obligatoire (45). Il est donc probable qu'une formation similaire soit imposée aux pharmaciens. De plus les structures doivent déposer un dossier auprès de l'ARS dont elles dépendent pour être autorisées à réaliser des TROD de la même manière, nous pouvons nous demander quelles formalités seront demandées aux officines pour pouvoir réaliser ces TROD.

### 3. Recommandations pour une prise en charge réaliste et efficiente

Nous avons vu l'importance du rôle du pharmacien pour atteindre l'objectif d'éradiquer l'hépatite C d'ici 2025 ainsi que les freins potentiels qui peuvent compliquer cette

prise en charge. Dans cette dernière partie, nous développerons donc quelques recommandations pour que cette nouvelle mission puisse se réaliser dans les meilleures conditions et être la plus efficiente possible.

- Les pharmaciens en officine ont une connaissance très partielle de l'hépatite C. Pour les pharmaciens diplômés depuis un certain nombre d'années, les informations qu'ils peuvent avoir peuvent être erronées (absence de connaissance des nouveaux traitements, du dépistage, de la nouvelle réglementation avec l'ouverture des prescriptions au médecin généraliste par exemple). Si nous voulons impliquer le pharmacien pour renforcer le parcours de soin, **il est nécessaire de commencer par les former**. La formation devrait être obligatoire via le Développement Professionnel Continu (DPC) comme cela est le cas pour les TROD angine et la vaccination.
- Les médecins généralistes sont en train d'être formés pour prescrire les traitements lors de soirées organisées par les laboratoires pharmaceutiques ou par des formations réalisées par des associations ou des structures publiques comme les ARS et les universités. Cependant les pharmaciens ne sont que rarement conviés à ces formations bien que les laboratoires commencent à effectuer cette démarche.
- Le pharmacien doit être informé tout comme le patient. Comme développé précédemment il serait nécessaire d'étendre la campagne de SOS hépatite aux officines pour que les personnes potentiellement concernées qui n'ont pas conscience qu'elles peuvent infectées puissent prendre connaissance des modes de transmission et en parler avec leur pharmacien. La campagne de SOS Hépatites pourrait également être déclinée en documents à disposition de patients sous traitement pour favoriser le bon usage et l'observance. Ce type de document peut également être mis à disposition par les laboratoires pharmaceutiques.
- Le pharmacien entre dans un parcours de soin qui comprend de nombreux acteurs (structures associatives, médecins, hôpital ...). Pour que la prise en charge soit complète et puisse aboutir à une guérison avec un risque de réinfection limitée, l'ensemble des acteurs doit être coordonné. A aucun

moment le pharmacien ne pourra prendre en charge, seul, un patient. S'il dépiste un patient VHC positif, il devrait savoir à qui l'adresser rapidement. En effet un patient dépisté mais non adressé risque d'être un patient « perdu de vue » et non traité. De plus, cela pourrait engendrer une anxiété s'il se sait positif mais non pris en charge. C'est pourquoi l'importance du réseau est primordiale. Les acteurs doivent être mis en relation et coordonnés. Cela peut être réalisé notamment lors des formations. Si les pharmaciens étaient invités en même temps que les médecins et les structures type CSAPA/ CAARUD le parcours sur une zone donnée pourrait être défini. C'est ce qui a été réalisé dans les projets décrits précédemment comme SCANVIR ou Fil vert. Les structures ont pu être mises en relation pour définir le rôle de chacun.

Les professionnels de santé peuvent également s'organiser en Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS). Elles se créent à l'initiative des professionnels d'un territoire (médecin, pharmacien, acteurs médico-sociaux, hôpitaux...) avec le soutien de l'ARS pour améliorer le parcours de soin de proximité.

- Pour être le plus efficient possible, le pharmacien ne peut dépister l'ensemble de ces patients, bien que certaines recommandations incitent à dépister chaque personne au moins une fois dans sa vie. Il paraît compliqué d'appliquer une telle recommandation à l'officine où le temps est déjà manquant. De plus, une sélection des patients permettrait d'être plus coût-efficace. Un questionnaire pour identifier les personnes à risque pourrait donc être proposé comme ce qui est fait dans l'expérimentation de Perpignan. Il permettrait de savoir en moins d'une minute si le patient est à risque et si cela est le cas un TROD pourrait être réalisé. La prévalence des personnes testées serait donc bien plus élevée.
- Dans le cas où les pharmaciens seraient autorisés à réaliser les TROD VHC, il est important qu'ils soient formés au « *counseling* ». « Le *counseling* désigne un ensemble de pratiques aussi diverses que celles qui consistent à orienter, aider, informer ou traiter » (85). En effet avant d'effectuer un TROD il est vivement recommandé de réaliser un entretien en amont avec le patient pour l'informer du but de ce test et des conséquences d'un test positif (validation du résultat, mise sous traitement ...). Le patient doit

être mis au courant qu'un TROD positif ne signifie pas forcément une infection active et qu'il doit être confirmé par une prise de sang au laboratoire d'analyses médicales. Il doit également être informé que, s'il est porteur du VHC, des traitements efficaces et bien tolérés existent. Cet entretien permet de limiter l'impact d'un résultat positif puisque le patient est préparé et rassuré.

- Le travail d'un pharmacien d'officine est radicalement en train de changer. Il ne peut plus être uniquement rémunéré sur la vente de médicament. La marge sur les médicaments les plus coûteux est très faible comparée à celle faite sur des médicaments peu chers. La délivrance d'un traitement de l'hépatite C va donc être très peu rentable. De plus, les nouvelles missions précédemment citées accaparent du temps non dédié à la vente. Pour que ce nouveau système soit viable il faudra donc que le pharmacien soit suffisamment rémunéré lorsque qu'il réalise un TROD. Pour rappel, lors de l'expérimentation les pharmaciens sont rémunérés 14 euros pour un TROD positif et 4 euros pour un TROD négatif. Sans une rémunération adaptée, le pharmacien ne pourra pas libérer du temps pour la prise en charge de l'hépatite C.



## CONCLUSION

Le Ministère des Solidarités et de la Santé place l'éradication de l'hépatite C dans les priorités de santé avec un objectif à 2025. Cet objectif est rendu possible par les traitements antiviraux à action directe pangénotypiques mis sur le marché en 2018 et par les nouvelles réglementations qui évoluent très vite dans ce domaine. Notamment le traitement universel permet à tous les patients de bénéficier des traitements quel que soit leur stade de fibrose ou leur situation personnelle, puisqu'ils sont pris en charge à 100% par la sécurité sociale. La délivrance des traitements en pharmacies de ville et l'ouverture des prescriptions à l'ensemble des médecins permettent également d'en faciliter l'accès. La mise sur le marché d'une nouvelle machine qui permet d'évaluer la charge virale en une heure notamment sur le terrain (GeneXpert® du laboratoire Cepheid) représente également une avancée importante dans l'optimisation du parcours de soin.

Les projets et les expérimentations se multiplient pour améliorer le parcours de soin. Une expérimentation va commencer sur la région de Perpignan pour évaluer la faisabilité et l'impact du dépistage de l'hépatite C par les pharmaciens en officine. Ils ont un rôle important car ils sont les professionnels de santé les plus accessibles à toutes les catégories socio-professionnelles. Une personne qui ne rentre pas dans le parcours de soin pourra quand même se rendre à l'officine. Il s'agit donc d'un point de rencontre essentiel pour détecter les derniers cas qu'il resterait à traiter. Aujourd'hui l'importance de leur rôle est reconnue et décrite dans les recommandations, mais il reste beaucoup à faire pour que la prise en charge puisse être faite par le pharmacien et que les freins subsistants, notamment organisationnels, soient levés.

Les pharmaciens ont à cœur de prendre en charge leurs nouvelles missions si la réglementation, la rémunération et les formations s'adaptent à leurs problématiques du quotidien, qui sont nombreuses.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Hépatite C : renouvellement des stratégies en CAARUD et CSAPA – RESPADD [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/hepatite-c/>
- (2) Définition et conditions d'éradication d'une maladie infectieuse [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/diaporamas/CEMI/2015/2015-CEMI-LEVY-BRUHL.pdf>
- (3) Dossier stratégie nationale de santé\_2017.pdf [Internet]. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier\\_sns\\_2017\\_vdef.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdef.pdf)
- (4) Deuffic-Burban S et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *Journal of hepatology*. 2018 oct; 69(4):785-792.
- (5) Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*. 10 avr 1975;292(15):767-70.
- (6) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 21 avr 1989;244(4902):359-62.
- (7) Pybus OG, Thézé J. Hepacivirus cross-species transmission and the origins of the hepatitis C virus. *Curr Opin Virol*. févr 2016;16:1-7.
- (8) Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. *J Gen Virol*. nov 2004;85(Pt 11):3173-88.
- (9) Perrault M, Pécheur EI. The hepatitis C virus and its hepatic environment : a toxic but finely tuned partnership. *Biochemical Journal*, Nov 01, 2009, 423(3)303-314.
- (10) Schvoerer E. et al. Le virus de l'hépatite C et les cellules du système immunitaire. *Virologie*. Vol. 7, n°5, 2003

(11) Scheel TKH, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med.* juill 2013;19(7):837-49.

(12) Lindenbach and Rice. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature.* Aug 18, 2005. 436(7053)933-938.

(13) Moradpour D., Penin F. (2013) Hepatitis C Virus Proteins: From Structure to Function. In: Bartenschlager R. (eds) *Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy.* Current Topics in Microbiology and Immunology, vol 369. Springer, Berlin, Heidelberg p. 113-142.

(14) INPES. Hépatite C. Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. Document à l'usage des médecins. 2007 [Internet]. [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1054.pdf>

(15) INSERM. Expertise Collective. Hépatite C. Transmission nosocomiale. État de santé et devenir des personnes atteintes. Facteurs associés à la progression de la fibrose. 2003.

(16) 2014 French guidelines for hepatitis B and C screening: a combined targeted and mass testing strategy of chronic viruses namely HBV, HCV and HIV. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/passerelle.univ-rennes1.fr/pubmed?term=2016%5Bpdat%5D+AND+Dhumeaux%2C+Daniel%5Bauthor%5D&cmd=detailssearch>

(17) Collège Hépatogastro-Entérologie. Hépatites Virales. Dans : *Abrégé d'hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive.* 3ème édition. Editions Elsevier-Masson - Septembre 2015. Chapitre 2, Item 163.

(18) HAS. Recommandations. Stratégies de dépistage virologique des hépatites virales B et C. Argumentaire Mars 2011.

(19) Figure 8 : Structure des lobules hépatiques et circulation lobulaire.... [Internet]. ResearchGate. [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.researchgate.net/figure/Structure-des-lobules-hepatiques-et-circulation->

lobulaire-La-vue-en-coupe-dun-lobule\_fig5\_286085050

- (20) ZARSKI J-P, SOUVIGNET C. Physiopathologie de l'infection virale C. /data/revues/03998320/00260HS2/154/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 12 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/99286>
- (21) Pr Huraux et al. Virologie. Université Pierre et Marie Curie. 2008.
- (22) Séance du 6 juin 2017 - La fibrose : un processus atteignant de nombreux tissus et aboutissant à la perte de leurs fonctions [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2017 [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/la-fibrose-un-processus-atteignant-de-nombreux-tissus-et-aboutissant-a-la-perde-de-leurs-fonctions-2/>
- (23) CACOUB P. Traitement des manifestations extrahépatiques associées au virus de l'hépatite C. /data/revues/03998320/00260HS2/210/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 12 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/99294>
- (24) Ferri et al. Hepatitis C virus infection in patients with non- Hodgkin's lymphoma. Bristish Journal of Haematology. October 1994. 88(2)392-394.
- (25) INPES. Hépatite C. Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. Document à l'usage des médecins. 2007 [Internet]. [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1054.pdf>
- (26) Dr Didier Menecier. epidemiologie de Hepatite C [Internet]. 2010 [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/hepatite-C-epidemiologie.php>
- (27) Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C genotype 4: what we know and what we don't yet know. Hepatology 2008;47:1371–1383.
- (28) Autres données épidémiologiques / Hépatite C / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. 2011 [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatites-virales/Hepatite-C/Autres-donnees-epidemiologiques>
- (29) Pioche et al. HEPATITIS B AND C SCREENING IN FRANCE IN 2013, LABOHEP STUDY, 2015. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2015, n°. 26-27, p. 478-84.

- (30) Santé publique France. Surveillance des hépatites B et C, Hauts de France. Bulletin de veille sanitaire. Juin 2017.
- (31) Weill-Barillet L, et al. Hepatitis C virus and HIV seroprevalence, sociodemographic characteristics, behaviors and access to syringes among drugusers, a comparison of geographical areas in France, ANRS-Coquelicot 2011 Survey. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2016 ;64(4):301.
- (32) Santé publique France. Hépatites B et C, données épidémiologiques récentes. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 17 mai 2016. N° 13-14.
- (33) Guichard A, Guignard R, Michels D, Beck F, Arwidson P, Lert F, Roy E. Changing patterns of first injection across key periods of the French Harm Reduction Policy : PrimInject, a cross sectional analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2013 ; 133(1):254-61.
- (34) Direction générale de la santé. Sous-direction promotion de la santé prévention des maladies chroniques Bureau santé des populations Sous- direction prévention des risques infectieux Bureau infection par le VIH, IST et hépatites. ENQUETE PREVACAR VOLET OFFRE DE SOINS VIH, hépatites et traitements de substitution en milieu carcéral. 2010.
- (35) Enel C, Minello A, Hillon P. « Représentations des professionnels et dépistage des hépatites B et C chez les migrants : une étude qualitative en Côte-d'Or », *Santé Publique*, vol. vol. 24, no. 4, 2012, pp. 303-315.
- (36) Lang, J.-P, et al. « Prise en charge de l'hépatite chronique C : une urgence psychiatrique ? », *L'information psychiatrique*, 2009, 85(7)629-639.
- (37) Sortez l'hépatite C du silence. Faites vous dépister! [Internet]. Sortez l'hépatite C du silence. Faites vous dépister! [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <https://dubruitcontrelhepatitec.com>.
- (38) Feuille de route. Évaluation des stratégies de dépistage des personnes infectées par le VHC (volet 1), HAS, octobre-novembre 2018.
- (39) Hezode C, Prise en charge de l'hépatite C chronique. Service d'hépatologie et de Gastroentérologie CHU Henri Mondor, Créteil. Article du FLYER, Hors-série n°4

Vol. 1, Hépatite C & Usagers de drogues, Septembre 2006.

(40) Dr Didier Mennequier. Diagnostic de l'infection par Hépatite C [Internet]. 2010 [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <https://hepatoweb.com/hepatite-C-infection.php>

(41) Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov ; 36(5suppl1):S65-73.

(42) Jaton K., Greub G. PCR en microbiologie : de l'amplification de l'ADN à l'interprétation du résultat. *Rev Med Suisse* 2007 ; volume 3. 32181.

(43) Mode opératoire du Toyo par le laboratoire Nephrotek.  
<http://www.nephrotek.fr/trods/caracteristiques>

(44) Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques. JORF n°0181 du 5 août 2016. Texte n° 47.

(45) Arrêté du 1er août 2016 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en milieu médico-social ou associatif. JORF n°0181 du 5 août 2016. Texte n° 46.

(46) Lee SR, Yearwood GD, Guillon GB, Kurtz LA, Fischl M, Friel T, et al. Evaluation of a rapid, point-of-care test device for the diagnosis of hepatitis C infection. *J Clin Virol* 2010;48(1):15-7.

(47) Décision de la Commission du 3 février 2009 modifiant la décision 2002/364/CE portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. *Journal Officiel de l'Union Européenne* 2009;10 février:L 39/4-L 39/49.

(48) Cepheid. The New GeneXpert System. New Systems. Same game-changing performance. 2018.

- (49) Cepheid. Cepheid | Xpert HCV Viral Load [Internet]. 2019 [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.cepheid.com/en/cepheid-solutions/clinical-ivd-tests/virology/xpert-hcv-viral-load>
- (50) Collège Français des Pathologistes. Item 163 (ex item 83) – Hépatites virales. 2013;7.
- (51) HAS. Méthodes non invasives de mesures de la fibrose hépatique : diagnostic de la cirrhose non compliquée.pdf [Internet]. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/argumentaire\\_fibrose\\_cirrhose\\_dec\\_2008.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/argumentaire_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf)
- (52) Bureau C. Évaluer la fibrose : Pourquoi ? Comment ? Pour qui ? Post'U. 2010. 245-258.
- (53) Castera L. Intérêt de l'élastométrie (FibroScan®) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:524-530.
- (54) Vergniol A et de Ledinghen V. Diagnostic non invasif de la fibrose hépatique : modalités pratiques d'utilisation des marqueurs sanguins et du FibroScan. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:334-344.
- (55) Lang, J.-P, et al. « Prise en charge de l'hépatite chronique C : une urgence psychiatrique ? », *L'information psychiatrique*, 2009, 85(7)629-639.
- (56) Recommandation AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite c en France. Mars 2018. [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf>
- (57) Thomas HC, Török ME, Forton DM, Taylor-Robinson SD. Possible mechanisms of action and reasons for failure of antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:152-9.

- (58) Effect of ribavirin on the hepatitis C virus (JFH-1) and its correlation with interferon sensitivity. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 27 mai 2017]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effect+of+ribavirin+on+the+hepatitis+C+virus+\(JFH-1\)+and+its+correlation+with+interferon+sensitivity](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effect+of+ribavirin+on+the+hepatitis+C+virus+(JFH-1)+and+its+correlation+with+interferon+sensitivity)
- (59) HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour VICTRELIS (bocéprévir). 2011.
- (60) HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour INCIVO (télaprévir). 2011.
- (61) HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour SOVALDI (sofosbuvir). 2014.
- (62) HAS. Avis de la commission de la Transparence pour OLYSIO (siméprévir). 2014.
- (63) HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour DAKLINZA (daclatasvir). 2014.
- (64) HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour VIEKIRAX (paritaprévir/ombitasvir/ritonavir) et EXVIERA (dasabuvir). 2015.
- (65) DAVID PAITRAUD. Hépatite C chronique : MAVIRET, première association d'antiviraux d'action directe disponible en ville [Internet]. VIDAL. 2018 [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/22612/hepatite\\_c\\_chronique\\_maviret\\_premiere\\_association\\_d\\_antiviraux\\_d\\_action\\_directe\\_disponible\\_en\\_ville/](https://www.vidal.fr/actualites/22612/hepatite_c_chronique_maviret_premiere_association_d_antiviraux_d_action_directe_disponible_en_ville/)
- (66) Gex L, Bernard C, Spahr L. Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey. Rev Med Suisse 2010; volume 6. 1803-1808.
- (67) EPCLUSA (sofosbuvir, velpatasvir) : nouvelle association d'AAD pangénotypiques dans l'hépatite C chronique [Internet]. VIDAL. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/21201/epclusa\\_sofosbuvir\\_velpatasvir\\_nouvelle\\_association\\_d\\_aad\\_pangenotypiques\\_dans\\_l\\_hepatite\\_c\\_chronique/](https://www.vidal.fr/actualites/21201/epclusa_sofosbuvir_velpatasvir_nouvelle_association_d_aad_pangenotypiques_dans_l_hepatite_c_chronique/)



(68) HARVONI (lédipasvir, sofosbuvir) : nouveau médicament dans le traitement de l'hépatite C chronique [Internet]. VIDAL. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/15008/harvoni\\_ledipasvir\\_sofosbuvir\\_nouveau\\_medicament\\_dans\\_le\\_traitement\\_de\\_l\\_hepatite\\_c\\_chronique/](https://www.vidal.fr/actualites/15008/harvoni_ledipasvir_sofosbuvir_nouveau_medicament_dans_le_traitement_de_l_hepatite_c_chronique/)

(69) Hépatite C chronique : VOSEVI, nouvel antiviral d'action directe disponible en ville [Internet]. VIDAL. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/22646/hepatite\\_c\\_chronique\\_vosevi\\_nouvel\\_antiviral\\_d\\_action\\_directe\\_disponible\\_en\\_ville/](https://www.vidal.fr/actualites/22646/hepatite_c_chronique_vosevi_nouvel_antiviral_d_action_directe_disponible_en_ville/)

(70) Hépatite C chronique : ZEPATIER (elbasvir, grazoprevir), nouvelle association d'antiviraux d'action directe [Internet]. VIDAL. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/20670/hepatite\\_c\\_chronique\\_zepatier\\_elbasvir\\_grazoprevir\\_nouvelle\\_association\\_d\\_antiviraux\\_d\\_action\\_directe/](https://www.vidal.fr/actualites/20670/hepatite_c_chronique_zepatier_elbasvir_grazoprevir_nouvelle_association_d_antiviraux_d_action_directe/)

(71) Touraine M. Communiqué de Presse. Accès universel aux traitements contre l'hépatite C : Marisol TOURAINE obtient une baisse de prix significative. 8 décembre 2016.

(72) CAB\_Solidarites, CAB\_Solidarites. Simplification de l'accès au traitement contre l'hépatite C chronique [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/simplification-de-l-acces-au-traitement-contre-l-hepatite-c-chronique>

(73) HAS. Fiche mémo. Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte, mars 2019.

(74) HAS. Feuille\_de\_route\_evaluation\_strategies\_depistage\_vhc\_vf\_2018-11-28\_15-43-5\_301.pdf [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/feuille\\_de\\_route\\_evaluation\\_strategies\\_depistage\\_vhc\\_vf\\_2018-11-28\\_15-43-5\\_301.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/feuille_de_route_evaluation_strategies_depistage_vhc_vf_2018-11-28_15-43-5_301.pdf)

(75) Santé M des S et de la. Priorité prévention : rester en bonne santé tout au long de sa vie [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 3 août 2019].

Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-tout-au-long-de-sa-vie-11031/>

(76) Loustaud-Ratti V. HEPATOLIM LE PARCOURS DES MALADIES DU FOIE EN LIMOUSIN. 16<sup>È</sup>me Journée régionale du CCECQA. 24 juin 2016.

(77) Remy A-J, Bouchkira H, Montabone S. Dépistage hors les murs des hépatites virales par TROD et fibroscan Résultats de 3 années de pratiques. Novembre 2016.

(78) CIOPF - Fiches des pays - France [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <http://www.ciopf.org/Fiches-des-pays/France>

(79) Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1615995/fr/place-des-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod-dans-la-strategie-de-depistage-de-l-hepatite-c](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1615995/fr/place-des-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod-dans-la-strategie-de-depistage-de-l-hepatite-c)

(80) Legifrance. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0150 du 30/06/2019 | Legifrance [Internet]. 2019 [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000038704587](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038704587)

(81) ANSM. Près de 16 millions de personnes ont eu une prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en France - Point d'Information. 19 décembre 2018.

(82) Université de Liverpool. <https://www.hep-druginteractions.org/>.

(83) Legifrance. Article L1161-1. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009- art. 84.

(84) Combien d'assistants d'officine doivent exercer auprès d'un pharmacien ? [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/F2316>

(85) Vincent D, Hamad N. Le counseling. J Francais Psychiatr. 2001;no12(1):38-38.

## ANNEXES

### Annexe 01 : Systèmes GeneXpert

Les différents systèmes de diagnostic moléculaire automatisé GeneXpert® du laboratoire



*GeneXpert I*



*GeneXpert II*



*GeneXpert IV*



*GeneXpert XVI*

Cepheid.

### Annexe 02 : Correspondance FibroTest et Fibromètre

Correspondances entre les résultats des tests sanguins et le stade de fibrose.

FibroTest	Estimation du stade de fibrose
0,75 – 1,00	F4
0,73 – 0,74	F3 - F4
0,59 – 0,72	F3
0,49 – 0,58	F2
0,32 – 0,48	F1 - F2
0,28 – 0,31	F1
0,22 – 0,27	F0 -F1
0,00 - 0,21	F0

Fibromètre	Estimation du stade de fibrose
0 – 0,14	F0
0,14 – 0,65	F1
0,65 – 0,81	F2
0,81 – 0,88	F3
0,88 – 1	F4

### Annexe 03 : Durées des traitements de l'hépatite C

Tableau des durées de traitement de l'hépatite C en semaines en fonction des génotypes.

Patients naïfs	Génotypes	SOF/VEL	SOF/LDV	SOF + DCV	OBV/PTV/ r + DSV	OBV/PTV/ r + RBV	GZR/EBV	SOF + SIM	SOF + RBV
Sans cirrhose	G1a	12	8-12	12	12		12* 16*		
	G1b	12	8-12	12	12**		12		
	G2	12		Hors AMM <sup>‡</sup>					12
	G3	12		12					
	G4	12	12	12		12	12* 16*	12	
	G5-6	12	12	Hors AMM <sup>‡</sup>					
Avec cirrhose compensée	G1a	12	12	12	24		12* 16*		
	G1b	12	12	12	12		12		
	G2	12		Hors AMM <sup>‡</sup>					
	G3	12		24					
	G4	12	12	12		12	12* 16*	12	
	G5-6	12	12	Hors AMM <sup>‡</sup>					

\* Impact du polymorphisme NS5A et/ou charge virale (CV) > 800 000 UI/mL chez les patients GT1a nécessitant une prolongation de la durée de traitement à 16 S +RBV. Les patients sans VAR NS5A préexistant et ayant une CV < 800 000 UI/mL peuvent bénéficier d'un traitement de 12 semaines sans ribavirine.

\*\* Une durée de traitement de 8 semaines peut être envisagée (EASL 2016), mais hors AMM.

‡ Un traitement de 12 semaine sans ribavirine peut être envisagé (EASL 2016), mais hors AMM.

**Annexe 04 : TROD réalisables par les pharmaciens d'officine (JORF août 2016)**

JORF n°0181 du 5 août 2016

texte n° 47

**Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques**

Tableau n° 4 :

<b>TESTS OU RECUEILS ET TRAITEMENTS DE SIGNAUX BIOLOGIQUES UTILISÉS par les pharmaciens d'officine dans un espace de confidentialité</b>	
Tests	Conditions d'utilisation
Test capillaire d'évaluation de la glycémie	Repérage d'une glycémie anormale dans le cadre d'une campagne de prévention du diabète.
Tests oro-pharyngé d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A	Orientation diagnostique en faveur d'une angine bactérienne
Tests oro-pharyngé d'orientation diagnostique de la grippe	Orientation diagnostique en faveur d'une grippe

**Annexe 5 : Questionnaire réalisé auprès des pharmaciens**

Questionnaire réalisé auprès des pharmaciens d'officine :

- 1° Êtes-vous au courant de l'actualité sur l'hépatite C ?
- 2° Avez-vous déjà délivré un des nouveaux traitements pangénotypiques de l'hépatite C ?
- 3° Si oui, saviez-vous conseiller votre patient ?
- 4° Avez-vous rencontré des difficultés lors de la délivrance ?
- 5° Seriez-vous d'accord pour réaliser des actes de dépistage de l'hépatite C dans votre officine ?
- 6° De quoi auriez-vous besoin pour prendre en charge au mieux cette pathologie ?

**GUERMONT, Lucie - Éradication de l'hépatite C en France : objectif 2025, le rôle des pharmacies d'officine.**

76 feuilles, 14 illustrations, 3 tableaux, 30 cm – Thèse de pharmacie ; Rennes 1 ; 2019; N° .

L'hépatite C est un problème majeur de santé publique qui touche particulièrement les usagers de drogues et les personnes en situation de précarité. L'année 2018 signe un tournant dans la prise en charge de la maladie avec la mise sur le marché d'antiviraux à action directe pangénotypiques. Ces nouveaux traitements permettent une guérison chez plus de 95% des patients avec une très bonne tolérance. Associés à la décision de l'accès universel au traitement, ces nouvelles thérapies offrent des perspectives nouvelles : l'éradication de la maladie d'ici 2025 en France et 2030 dans le monde. On estime qu'il reste 75 000 personnes à dépister et 110 000 personnes à traiter. Tous les acteurs de santé doivent se mobiliser pour atteindre cet objectif ambitieux et lever les derniers obstacles. Les pharmaciens d'officine ont également un rôle qu'il reste à définir dans la délivrance des traitements, l'information et le conseil et certainement le dépistage et l'adressage des patients.

Hepatitis C is a major public health problem that particularly affects drug users and people in precarious situations. The year 2018 marks a turning point in the management of the disease with the launch on the market of pangenotypic direct-acting antivirals. These new treatments allow healing in more than 95% of patients with a very good tolerance. Associated with the decision of universal access to treatment, these new therapies offer new perspectives: the eradication of the disease by 2025 in France and 2030 in the world. It is estimated that 75,000 people remain to be screened and 110,000 to be treated. All health actors must mobilize to achieve this ambitious goal and remove the remaining obstacles. Pharmacists also have a role to be defined in the delivery of treatment, information and counseling, and certainly the screening and addressing of patients.

Rubrique de classement : SANTE PUBLIQUE

Mots-clés : Hépatite C, virologie, pharmaciens, pharmaciens d'officine, santé publique, dépistage, usagers de drogues, antiviraux à action directe.

Mots-clés anglais MeSH : Hepatitis C, virology, pharmacist, dispensary pharmacist, public health, drug users, direct acting antivirals.

Président : Pr Anne GOUGEON

JURY :  
Assesseurs : Mme Anne GOUGEON [directeur de thèse]  
Mme Anne DILLENCHNEIDER [co-directeur de thèse]  
Mme Camille DE KERVASDOUE  
Mme Julie HILAIRE