



HAL
open science

Éradication du virus de l'hépatite C en France à l'horizon 2025 : place du pharmacien d'officine

Paul Lemarquis

► **To cite this version:**

Paul Lemarquis. Éradication du virus de l'hépatite C en France à l'horizon 2025 : place du pharmacien d'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02954621

HAL Id: dumas-02954621

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02954621v1>

Submitted on 1 Oct 2020

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n° 42

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Paul LEMARQUIS**

Né le 28 janvier 1993 à Pau

Le 9 avril 2020 à Bordeaux

**ÉRADICATION DU VIRUS DE L'HÉPATITE C EN FRANCE A L'HORIZON 2025 :
PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

Sous la direction de Marine AULOIS-GRIOT

Membres du Jury :

Mme Marine AULOIS-GRIOT

Mme Véronique DUBOIS

Mme Françoise AMOUROUX

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse et présidente de jury,

Madame Marine Aulois-Griot,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse et m'avoir aidé dans sa réalisation et sa finalisation.

A mes juges,

Madame Véronique Dubois,

Madame Françoise Amouroux,

Pour l'honneur que vous me faites de juger cette thèse,

A l'ensemble de l'équipe pédagogique de l'UFR de Pharmacie,

Pour leur engagement, leur disponibilité, leur rigueur scientifique qui ont rendu mes études de pharmacie passionnantes.

Au Professeur Philippe Gorry,

Pour m'avoir fait confiance pendant une année au sein de son laboratoire, et m'avoir fait partager sa captivante vision de l'industrie pharmaceutique.

A ma famille,

Pour votre précieux soutien.

A mes amis,

Sans qui ce monde serait bien triste.

A Philippe Suzzoni,

Un ami parti trop tôt.

TABLE DES MATIERES

ABRÉVIATIONS	5
TABLEAUX ET FIGURES	6
GRAPHIQUES	7
INTRODUCTION.....	8
PARTIE 1 : LES HÉPATITES VIRALES À VHC ET LEUR PRÉVENTION	10
A. LES HÉPATITES VIRALES À VHC	10
a. <i>Les hépatites virales</i>	10
b. <i>Virologie</i>	11
c. <i>Histoire naturelle de la maladie</i>	19
B. ÉPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION AU VHC.....	29
a. <i>Prévalence et répartition du virus de l'hépatite C dans le monde</i>	29
b. <i>Prévalence du VHC en France</i>	31
c. <i>Incidence de l'infection par le VHC dans la population générale</i>	32
C. DIAGNOSTIC ET DÉPISTAGE DU VHC EN FRANCE.....	33
a. <i>Détection des anticorps anti-VHC</i>	33
b. <i>Détection et quantification de l'ARN viral</i>	35
D. TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C	36
a. <i>Objectifs de la prise en charge thérapeutique</i>	36
b. <i>Évolution de la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C de 1989 à aujourd'hui</i>	36
c. <i>Efficacité des AAD et facteurs prédictifs</i>	39
d. <i>Efficacité des AAD dans la population co-infectée VIH-VHC</i>	39
e. <i>Prise en charge thérapeutique</i>	40
E. CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE	46
PARTIE II : ÉRADICATION DU VIRUS DE L'HÉPATITE C EN FRANCE À L'HORIZON 2025 :	
DÉFINITION, ACTEURS IMPLIQUÉS, PROBLÉMATIQUES RENCONTRÉES.....	47
A. LE CONCEPT D'ÉRADICATION D'UNE MALADIE	47
a. <i>Définition</i>	47
b. <i>Principes de la dynamique de transmission des maladies infectieuses</i>	48
c. <i>L'intervalle de génération</i>	50
d. <i>Notion de « super-propagateur »</i>	50
B. INTERVENTIONS ET STRATÉGIES D'ACTION AU NIVEAU INTERNATIONAL ET NATIONAL	52
a. <i>L'OMS</i>	52
b. <i>Historique des programmes et plans nationaux de lutte contre l'hépatite C en France</i>	54
C. PROBLÉMATIQUES DE L'ÉRADICATION DE L'HÉPATITE C EN FRANCE.....	56
a. <i>Problématique n°1 : L'accès au traitement</i>	56
b. <i>Problématique n°2 : Une maladie difficile à dépister</i>	63
c. <i>Problématique n°3 : Le risque de recontamination des patients traités</i>	68
D. CONCLUSION DE LA PARTIE II.....	72
PARTIE III : DISCUSSION SUR LA PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE L'HÉPATITE C EN FRANCE.....	73
A. PLACE DU PHARMACIEN DANS LE DÉPISTAGE DE L'HÉPATITE C	73
a. <i>Les atouts du pharmacien d'officine</i>	73
b. <i>Contexte politique et réglementation des TROD en officine</i>	75

B. PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS INFECTEES PAR LE VHC.....	83
<i>a. Le pharmacien et les interactions médicamenteuses.....</i>	<i>84</i>
<i>b. Facteurs associés à la non-adhésion AAD.....</i>	<i>86</i>
<i>c. Place de l'action pharmaceutique dans la prise en charge des patients.....</i>	<i>87</i>
<i>d. Place du pharmacien dans la prévention primaire et la prévention des réinfections</i>	<i>91</i>
C. PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU VHC CHEZ LES UTILISATEURS DE DROGUES INJECTABLES.....	92
<i>a. Prise en charge ambulatoire des populations UDI.....</i>	<i>93</i>
<i>b. Intervention du pharmacien et population cible.....</i>	<i>95</i>
CONCLUSION.....	97
BIBLIOGRAPHIE.....	99
ANNEXES.....	108

ABRÉVIATIONS

A.A.D. : Antiviraux à Action Directe	IFN PEG : Interféron Pégylée
A.D.N. : Acide Désoxyribonucléique	I.N.S.E.R.M. : institut national de la santé et de la recherche médicale
A.F.E.F. : Association Française pour l'Étude du Foie	I.N.V.S. : Institut National de Veille Sanitaire
A.M.M. : Autorisation de mise sur le Marché	M.S.O. : Médicament Substitutif aux Opiacés
A.R.N. : Acide Ribonucléique	O.M.S. : Organisation Mondiale de la santé
A.T.U. : Autorisation Temporaire d'Utilisation	P.C.R. : Réaction en chaîne par polymérase
A.V.D. : Antiviraux Directs	P.E.S.P. : Programmes d'Échange de Seringues
C.A.A.R.U.D. : centre d'accueil et d'accompagnement à la prévention des risques pour les usagers de drogues	R.C.P. : Réunion de Concertation Pluri professionnelle
C.E.P.S. : Comité économique des produits de santé	R.V.P. : Réponse Virale Prolongée
C.H. : Centre Hospitalier	T.R.O.D. : Test Rapide d'Orientation Diagnostique
C.H.C. : Carcinome hépatocellulaire	T.S.O. : Traitement Substitutif aux Opiacés
C.S.A.P.A. : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie	U.D.I. : Utilisateur de Drogues Injectables
D.F.G. : Débit de Filtration Glomérulaire	U.D.I.V. : Utilisateur de Drogues Intra-Veineuses
E.T.P. : Éducation Thérapeutique du Patient	V.H.A. : Virus de l'hépatite A
H.A.S. : Haute Autorité de Santé	V.H.B. : Virus de l'hépatite B
H.L.A. : Human Leukocyte antigen	V.H.C. : Virus de l'hépatite C
Loi H.P.S.T. : Loi Hôpital Patient Santé Territoire	V.H.D. : Virus de l'hépatite D
H.S.H. : Homme ayant des relations Sexuelles avec des Hommes	V.H.E. : Virus de l'hépatite E
	V.I.H. : Virus d'Immunodéficience Humain

TABLEAUX ET FIGURES

FIGURES

Figure 1 Chronologie simplifié de l'évolution de la recherche sur l'hépatite C ^{2,3}	11
Figure 2 ⁵ Organisation génomique du VHC de la Région 5' à la région 3'	12
Figure 3 Représentation schématique du cycle viral du VHC	15
Figure 4 Arbre phylogénétique des différents génotypes et sous-types du VHC.....	18
Figure 5 Photo de microscopie électronique (x4) montrant sur le plan (A) l'architecture d'un hépatocyte de grade F3 avant traitement antiviral, et le plan (B) montre une architecture normale, illustrant 2 stades de fibrose hépatique chez un même patient et indiquant la réversibilité de la cirrhose.	26
Figure 6 Histoire naturelle de l'infection au VHC.....	28
Figure 7 Évolution des principales causes de mortalité entre 1990 et 2013	29
Figure 8 Nombre d'infection au VHC par pays ⁴⁵	31
Figure 9 Fonctionnement de l'Oraquick® ⁵¹	34
Figure 10 Historique des traitements contre le VHC en fonction de leur date de première utilisation et de leur efficacité.	37
Figure 11 Chronologie de l'obtention des ATU et AMM des médicaments anti-VHC sur le marché Français.....	39
Figure 12 Synthèse de la prise en charge thérapeutique globale de l'hépatite C Issue de la base de données VIDAL mise à jour le 21 janvier 2020.....	45
Figure 13 Représentation schématique du R0 : 1 humain infecte 2 personnes M qui réinfectent 3 individus au sein d'une population susceptible	49
Figure 14 Évolution mensuelle des montants remboursés au titre des traitements de l'hépatite C de janvier 2014 à juin 2015, en euros Issu de la base de données de consommation interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)	59
Figure 15 Principales raisons pour lesquelles les patients n'acceptent pas de traitement anti-VHC. Enquête InterCorevih Nord-Est (ICONE) ⁸⁴	61
Figure 16 Nombre estimé de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en 2004 en fonction de l'âge en 2014	64
Figure 17 Nombre estimé de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en 2014 en fonction de l'âge en 2014	64
Figure 18 Image de campagne de sensibilisation contre l'hépatite, « Du bruit pour l'hépatite C » menée par l'AFEF en 2018.....	66
Figure 19 : risque sur 5 ans d'une recontamination au virus de l'hépatite C après une réponse virologique prolongée (RSV), par groupe de risque (Hight-risk correspond principalement aux UDIs et	

aux prisonniers). Le graphique issu d'une méta-analyse indique le nombre d'études incluses pour obtenir chaque estimation.....	69
Figure 20 Impact de la thérapie de substitution aux opioïdes (TSO) combiné à des programmes de couverture des aiguilles et des seringues à grande couverture (NSP). Le risque relatif (RR) est significativement inférieur à 1. La combinaison des deux programmes de prévention (TSO + Programme d'échange de seringues) est donc un facteur protecteur au risque d'infection ou de réinfection du VHC ⁹⁴	70
Figure 21 couverture combinée des programmes d'aiguilles et de seringues et du traitement de substitution aux opioïdes pour les utilisateurs de drogues injectables ⁹²	71
Figure 22 Pourcentage d'adhérence médicamenteuse en fonction de la durée du traitement dans le cadre d'un traitement Ledipasvir / Sofosbuvir (MEMS = Programme informatique évaluant le pourcentage d'adhérence en fonction du nombre de prise oubliée).....	87
Figure 23 Temps de prise maximal après l'oubli ou le vomissement d'un AAD [issu de l'analyse des RCP, rubrique pharmacocinétique, de chaque molécule]	89

GRAPHIQUES

Graphique 1 Évolution du pourcentage d'infection au VHC par transfusion au cours du temps ¹⁸	21
Graphique 2 Prévision épidémiologique de l'infection du VHC en France de 2012 à 2030 (rapport Dhumeaux 2016)	57

TABLEAUX

Tableau 1 Classification des protéines virales du VHC et description de leur action biologique.....	13
Tableau 2 Score METAVIR.....	25
Tableau 3 Estimation de la prévalence et du nombre de personnes positives aux Ac anti-VHC et ARN VHC positives dans la population française de 18-80 ans, en 2011 ⁴⁷	32
Tableau 4 Avantages et inconvénients des outils de dépistages du VHC ⁵³	35
Tableau 5 Les différents AAD ayant reçu une AMM en France Données issues de la base de données Vidal consultée le 16 février 2020.....	38
Tableau 6 Stratégies pangénotypiques du traitement de l'hépatite C	42
Tableau 7 Stratégie non pangénotypiques du traitement de l'hépatite C.....	42
Tableau 8 Exemple d'épidémie corrélée à leur R0 et leur intervalle de génération	51
Tableau 10 Interactions médicamenteuses des AADs en présence de substances psychogènes. Capture d'écran issue de la base de données du programme Hep Drug Interactions consultée le 18 janvier 2020	85

INTRODUCTION

L'hépatite virale constitue un problème de santé publique international, comparable à celui posé par d'autres grandes maladies transmissibles comme le VIH, la tuberculose ou le paludisme. Malgré la lourde charge qu'elle fait peser sur les populations dans toutes les régions du monde, y compris en France, l'hépatite n'était pas vraiment considérée comme une priorité pour la santé jusqu'à une date récente. La stratégie mondiale de lutte contre les hépatites virales 2016-2021 établie par l'OMS fait référence. Il s'agit du premier texte se fixant comme objectif d'éliminer les hépatites virales à travers le monde, et notamment, les virus de l'hépatite C à l'horizon 2030.

L'hépatite est une inflammation des cellules du foie, aiguë et/ou chronique, dont l'une des principales causes est d'origine virale. Les principaux virus hépatotropes impliqués dans l'hépatite virale sont les virus de l'hépatite A (VHA), B (VHB), C (VHC), D ou *delta* (VHD) et E (VHE). Les VHB et VHC sont des causes majeures de morbidité grave (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) et de mortalité. L'enjeu actuel porte sur la vaccination dans le cas des hépatites A et B, le dépistage, la prise en charge et la guérison des patients infectés par virus de l'hépatite C.

Le fait de s'intéresser plus particulièrement au virus de l'hépatite C, c'est mettre l'accent sur un virus qui a fait l'objet d'une recherche intensive depuis sa découverte en 1989. Les traitements ont été considérablement améliorés depuis ces dernières années ; le taux de réponse virologique est passé de moins de 20% lors de sa découverte à 47% sous bithérapie interféron/ribavirine et à 61% sous bithérapie pégylée vingt ans plus tard. Depuis 2014, la mise sur le marché de nouveaux antiviraux à action directe (AAD) apparaît comme une révolution dans le traitement de l'hépatite C dont le taux de guérison peut dépasser 90% ; taux de guérison qui nous permet de dire aujourd'hui que l'éradication du VHC à travers le monde est possible.

Sous l'impulsion de l'OMS, la France s'est fixée comme objectif à travers le *plan prévention santé* d'éradiquer l'hépatite C à l'horizon 2025.

La structuration des acteurs impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C, autrement dit, l'interaction des différents acteurs afin d'identifier les patients à risque, dépister, traiter, suivre les patients, est devenu un enjeu d'organisation majeur, garant de la réussite ou de l'échec de l'éradication du VHC.

L'enjeu de cette thèse est de comprendre quelle est la place du pharmacien d'officine dans la lutte contre le virus de l'hépatite C en France. L'idée est de s'interroger sur les problématiques actuelles qui freinent le développement d'une action d'éradication efficace du virus de l'hépatite C et de mettre en évidence si le pharmacien peut être un atout face à ces problématiques.

Ainsi, une première partie sera consacrée à mettre en lumière la problématique des infections au VHC à travers le monde et en France. Il s'agira aussi de comprendre comment se transmet le virus, quelles sont les populations à risque, et quelles sont les complications inhérentes à une infection au VHC. Nous mettrons l'accent sur l'évolution des traitements depuis ces vingt dernières années et sur les moyens de dépistage du VHC.

Dans une deuxième partie, nous poserons une définition au terme « d'éradication ». Nous mettrons en perspective en quoi le contexte actuel de la prise en charge thérapeutique et politique du VHC répond à cette définition et nous permet d'espérer une éradication. Nous nous intéresserons aux différents acteurs impliqués dans la lutte contre le VHC en France. De par la diversité de ces acteurs et des actions qu'ils peuvent mettre en place pour contribuer à l'éradication du VHC, nous nous intéresserons aussi bien aux politiques de santé publique, aux dispositifs juridiques existants et aux recommandations médicales. Il s'agira de mettre en avant les atouts des dispositifs déjà mis en place mais aussi d'adopter un point de vue critique sur la réelle possibilité de la France à éradiquer le VHC à l'horizon 2025.

Enfin, une dernière partie se focalisera sur la place du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'infection au VHC en France, de définir ses forces, ses faiblesses, mais également, ses opportunités et menaces. Outre son rôle dans la prise en charge pharmaceutique des patients atteints de l'hépatite C, une réflexion sera faite sur la place des Test Rapide d'Orientation Diagnostique pour dépister le VHC à l'officine, ainsi que son rôle en tant qu'acteur de santé publique dans la prévention des infections.

PARTIE 1 : LES HÉPATITES VIRALES À VHC ET LEUR PRÉVENTION

Cette partie, bien que très descriptive, est essentielle pour bien cerner le problème de santé publique que représentent les infections au virus de l'hépatite C en France et dans le monde. Il s'agit de comprendre d'un point de vue épidémiologique l'impact du VHC sur la santé des populations, les complications d'une infection au VHC, les objectifs thérapeutiques et les moyens de dépistages. Cette partie est importante pour mettre en lumière pourquoi aujourd'hui nous pouvons espérer une éradication de ce virus.

A. LES HÉPATITES VIRALES À VHC

a. Les hépatites virales

L'hépatite est une inflammation des cellules du foie, aiguë et/ou chronique, d'origine, soit virale, dans la majorité des cas, soit toxique, auto-immune, métabolique, etc. Les principaux virus hépatotropes impliqués dans l'hépatite virale sont les virus de l'hépatite A (VHA), B (VHB), C (VHC), D ou *delta* (VHD) et E (VHE). Ils constituent un important problème de santé publique dans le monde¹. Les VHB et VHC sont des causes majeures de morbidité grave (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) et de mortalité.

L'hépatite virale à VHC est une maladie infectieuse du foie causée par le virus de l'hépatite C. Le virus de l'hépatite C se transmet quasi-exclusivement par voie sanguine. Contrairement aux virus responsables des hépatites A et B découverts respectivement en 1967 et 1973, le VHC a été isolé plus récemment en 1989 par Michael Houghton². Le virus a été mis en évidence à l'aide de techniques de biologie moléculaire et de séquençage faisant du VHC le premier virus identifié par son génome sans qu'aucune particule virale n'ait pu être isolée. Il s'agit d'un petit virus à ARN ayant une variabilité génotypique importante conduisant à différencier six génotypes différents notés de 1 à 6 et de nombreux sous-types a et b ; variabilité mise en évidence par Peter Simmonds en 1992, premier chercheur à classer le virus en six génotypes distincts³.

¹ OMS. Hépatite virale. Mars 2010. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-fr.pdf

² Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:82–88. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x

³ Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:1–15. doi:10.1007/978-3-642-27340-7_1

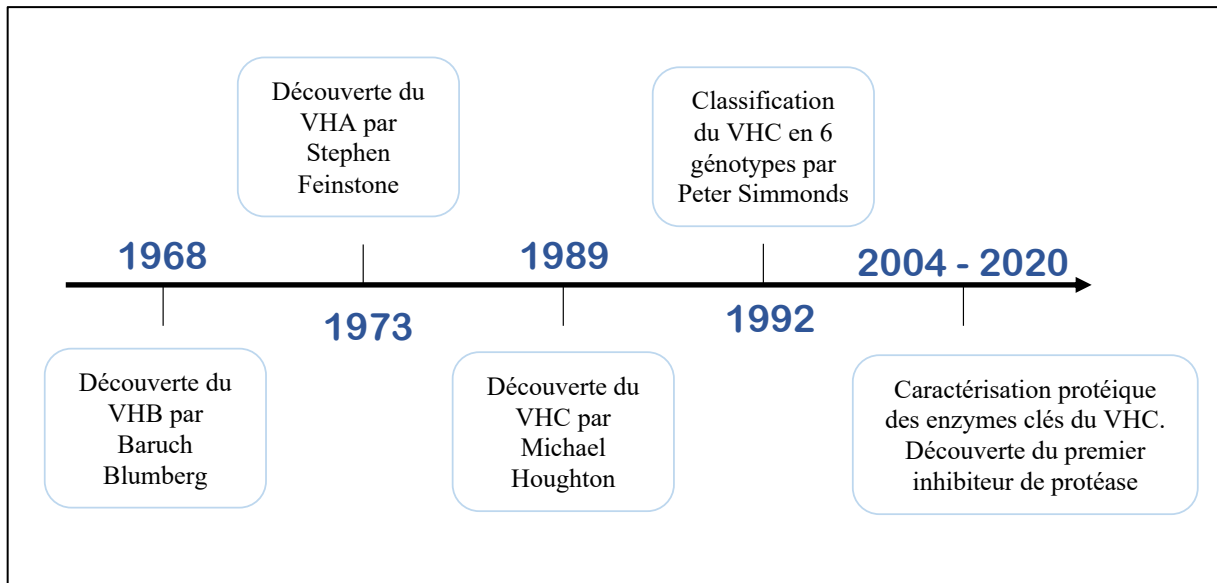


Figure 1 Chronologie simplifiée de l'évolution de la recherche sur l'hépatite C^{2,3}

b. Virologie

i. Structure

Le virus a été classé dans la famille des Flaviviridae qui se compose de trois genres :

- Les *Flavivirus* responsables d'arboviroses (*fièvre jaune, dengue chikungunya par exemple*) ;
- Les *Pestivirus*, dont le réservoir est exclusivement animal ;
- Les *Hepacivirus* dont le VHC est le seul représentant.

Le fait que le virus de l'hépatite C appartient à une famille dont il est le seul représentant sous-entend que la stratégie thérapeutique sera différente de celle utilisée pour les autres hépatites virales.

Le virus de l'hépatite C possède une biologie simple, sans réservoir animal, ni intégration au sein de l'A.D.N. de la cellule hôte, caractéristique fondamentales pour comprendre pourquoi il existe des traitements efficaces à l'instar de virus tels que le V.I.H. ou le virus de l'hépatite B.

En effet, Le virus de l'hépatite C est un petit virus à ARN enveloppé et contenu dans une capsidie protéique icosaédrique. Son génome est un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive, autrement dit, l'ARN du virus se comporte comme un ARN messager directement traduit par la cellule hôte.

La capside icosaédrique est entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire. Des glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 sont ancrées au niveau de l'enveloppe virale. Le virus enveloppé a un diamètre de 55 à 65 nm. Sa densité est variable ; on l'explique par l'association du virus avec des lipoprotéines de densités différentes⁴.

Le nombre de particules virales étant faible, sa visualisation directe au microscope électronique est rendue difficile.

ii. Génome

Le génome du virus code pour une polyprotéine précurseur unique d'environ 3010 acides aminés qui sera ensuite scindée par les protéases virales en une dizaine de protéines virales structurales de capside (protéine C), d'enveloppe (E1, E2), ainsi qu'une petite protéine associée aux membranes, la p7 et en protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS5A, et NS5B).

Le génome est scindé en 3 régions distinctes : la région 5' non codante, la région structurale, la région non structurale est une courte région 3' non codante impliquée dans l'initiation de la réplication virale⁵.

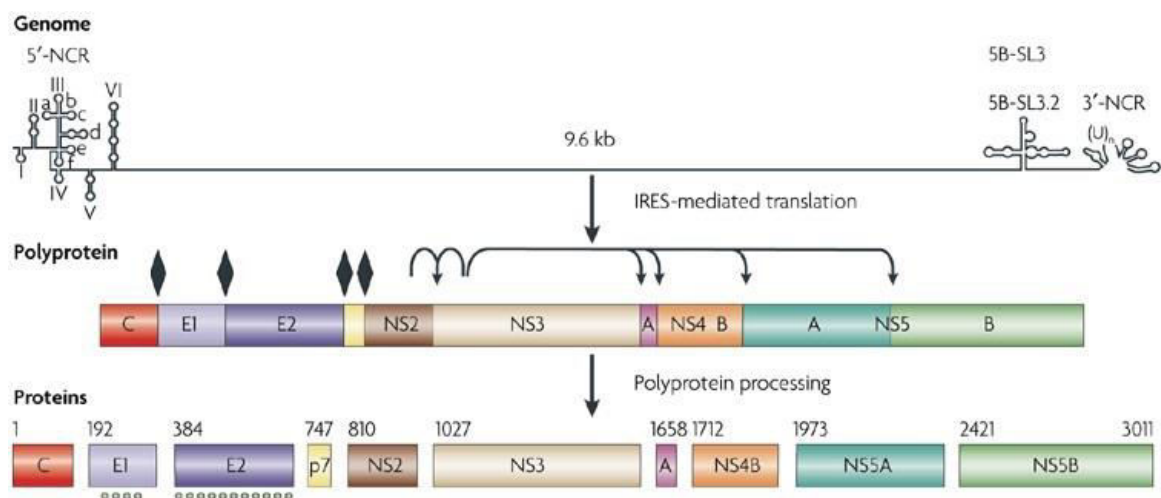


Figure 2⁵ Organisation génomique du VHC de la Région 5' à la région 3'.

Les différentes protéines structurales et non structurales sont représentées par différentes couleurs. Les losanges indiquent les clivages réalisés par les protéases cellulaires tandis que les flèches indiquent les clivages réalisés par les protéases virales.

⁴ Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:113–142. doi:10.1007/978-3-642-27340-7_5

⁵ A.Mammette, « Virologie médicale », Lyon : presses universitaires de Lyon, 2002, 798p (329-352p)

iii. Protéines virales

La protéine de capsid a pour rôle principal de permettre la formation de la nucléocapsid et la bonne maturation des futurs virions mais elle est également responsable d'un certain nombre d'interactions avec les fonctions de la cellule hôte telles que la transcription des gènes, le métabolisme lipidique, l'apoptose et l'expression de signaux cellulaires.

Les protéines virales possèdent différentes fonctions nécessaires à la maturation et reproduction du virus du VHC, fonction qui sont décrites dans le tableau suivant :

Tableau 1 Classification des protéines virales du VHC et description de leur action biologique⁶

Protéines	Fonction(s)
C (protéine de capsid)	Interaction avec l'ARN viral
Glycoprotéines E1	Rôle majeur dans le processus d'entrée du VHC
Glycoprotéines E2	
P7	Rôle dans l'entrée et l'assemblage des nouvelles particules virales
NS2	Autoprotéase
NS3	Protéase et hélicase
NS4A (cofacteur de NS3)	Nécessaire à l'activité protéasique de NS3
NS4B	Rôle dans la réplication du génome viral
NS5A (phosphoprotéine)	Rôle dans la réplication du génome viral
NS5B (ARN polymérase ARN-dépendante)	Élongation des ARN viraux

⁶ Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:113–142. doi:10.1007/978-3-642-27340-7_5

iv. Le cycle viral⁷

A l'image des virus à ARN à brin positif, le cycle viral est entièrement cytoplasmique. Il débute par la pénétration du virus dans la cellule cible (cellule hépatocytaire) via un processus d'endocytose dans lequel plusieurs protéines cellulaires de surfaces sembleraient impliquées.

Les particules du VHC entrent ensuite dans l'hépatocyte par endocytose médiée par la clathrine. Sous l'effet d'un pH acide, la membrane virale et la membrane endosomale fusionnent, conduisant à la décapsidation de la particule virale et au transfert de l'ARN génomique du VHC dans le cytoplasme.

Ainsi le brin d'ARN génomique de polarité positive est traduit pour donner lieu à la synthèse d'une polyprotéine précurseur. Celle-ci subit la maturation co- et post- traductionnelle à travers des protéases virales et cellulaires pour donner naissance aux protéines structurales et non-structurales. La libération de l'ensemble des protéines permet alors l'initiation de la réplication et la formation du complexe de réplication composé :

- d'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (protéine NS5B)
- d'autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4B, NS5A)
- Des protéines cellulaires de l'hôte

Ce processus permet alors la création d'une nouvelle molécule d'ARN de polarité négative, complémentaire du brin d'ARN viral. Cette nouvelle molécule d'ARN sert de modèle pour la réplication de nouveaux ARN de polarité positive qui après encapsidation serviront à la formation de nouveaux virions ou seront utilisés par la cellule cible comme ARN messagers pour la traduction de protéines virales. Les nouveaux virions sont ensuite libérés par voie d'exocytose⁸. Les étapes du cycle virale sont résumées au sein de la **Figure 3**.

⁷ Saeed M, Andreo U, Chung HY, et al. SEC14L2 enables pan-genotype HCV replication in cell culture. *Nature*. 2015;524(7566):471–475. doi:10.1038/nature14899

⁸ Zeisel MB, Felmlee DJ, Baumert TF. Hepatitis C virus entry. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:87–112. doi:10.1007/978-3-642-27340-7_4

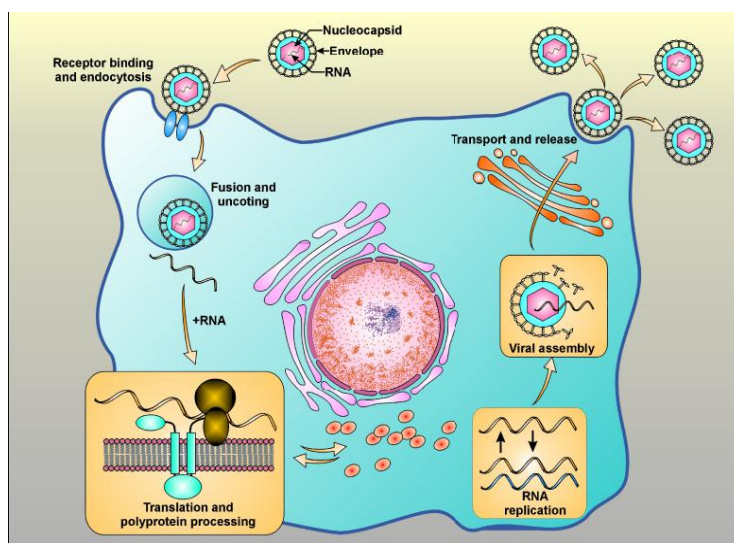


Figure 3 Représentation schématique du cycle viral du VHC⁹

Chaque étape du cycle viral est potentiellement une cible pour le développement de médicaments. Le cycle de vie du VHC commence par l'attachement du virion à son récepteur spécifique. Le génome de l'ARN du VHC sert de modèle pour la réplication virale et d'ARN messenger viral pour la production virale. Il est traduit en une polyprotéine qui est clivée par des protéases. Ensuite, l'assemblage viral se produit.

Dès lors, on peut facilement identifier les potentielles cibles thérapeutiques. L'inhibition des protéases, notamment les NS3, NS5B ou NS4A, empêche le clivage de la polyprotéine et ainsi, arrête le cycle de réplication. Les traitements ciblant ces protéines ont permis d'obtenir des résultats thérapeutiques en rupture avec les traitements antérieurs, qui eux, ne ciblaient pas directement le virus.

On peut qualifier de cycle « simple » car la réplication se fait exclusivement en intra-cytoplasmique. Pour le virus de l'hépatite B ou le V.I.H. par exemple, pour lesquels on a de très bons inhibiteurs de la reverse transcriptase, on n'arrive pas à éliminer totalement le virus lié en partie au fait que la réplication est intranucléaire, avec un ADN viral intégré dans l'ADN de la cellule hôte grâce à l'action d'une intégrase ; intégrase non présente dans le VHC. Autrement dit, le simple fait d'inhiber la reverse-transcriptase et/ou l'intégrase, ne suffit pas à éliminer les rétrovirus ; virus où une persistance virologique dans les cellules infectées est observée, appelé également « réservoir viral ».

⁹ Asselah T, Benhamou Y, Marcellin P. Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:57–67. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01928.x

v. Pouvoir pathogène

Le VHC ne possède pas d'effet cytopathogène direct sur l'hépatocyte. La cytolysse des hépatocytes infectés est liée à la réaction immunitaire de l'hôte et à sa chronicité conduisant à la fibrose hépatique puis à la cirrhose¹⁰. C'est l'absence de lésions caractéristiques qui a rendu l'identification du VHC difficile dans les premières années de l'épidémie, au début des années 90 ; période dont les difficultés de diagnostiquer cette maladie sont scrupuleusement bien décrites dans le livre de Laurence Decréau, Requiem pour un virus, une brève histoire de l'hépatite C.

La persistance virale responsable du passage à la chronicité peut être due à :

- Une réponse lymphocytaire T CD4+ et/ou CD8+ insuffisante de l'hôte
- La variabilité du virus liée à l'absence de relecture de l'ARN polymérase virale (échappement du système immunitaire)

vi. Classification et variabilité génétique¹¹

La variabilité génétique du VHC est très importante, à l'image de l'ensemble des virus à ARN monocaténaire. Cette variabilité génétique peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- Le fort taux de réplication virale (10^{12} nouveaux virions par jour). Cette abondante production virale, liée aux erreurs de transcription de l'ARN polymérase est responsable d'un taux d'erreur de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-5} par nucléotide copié, soit une substitution nucléotidique pour chaque nouvel ARN synthétisé
- Le caractère létal des mutations survenant au hasard, qui donnent des séquences virales défectives, c'est à dire qui ne peut conduire à la production d'un nouveau virion pathogène
- Le type de mutation : les mutations non létales : mutations qui n'ont pas d'impact sur la séquence en acides aminés de la protéine virale et d'autre part les mutations induisant un changement dans la séquence de la protéine virale et qui provoquent l'émergence du polymorphisme génétique.

¹⁰ Chigbu DI, Loonawat R, Sehgal M, Patel D, Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Cells*. 2019;8(4):376. Published 2019 Apr 25. doi:10.3390/cells8040376

¹¹ Marascio N, Torti C, Liberto M, Focà A. Update on different aspects of HCV variability: focus on NS5B polymerase. *BMC Infect Dis*. 2014;14 Suppl 5(Suppl 5):S1. doi:10.1186/1471-2334-14-S5-S1

Du fait de cette variabilité génétique, trois niveaux d'hétérogénéité sont décrits :

- Les géotypes
- Les sous-types au sein des géotypes
- Les microvariants intra-individus

Le VHC est réparti en 7 géotypes, notés de 1 à 7, et en plusieurs sous-types (a, b, c, ...). Les géotypes se distinguent entre eux par une divergence de 30 à 35% dans leur séquence nucléotidique tandis que les sous-types présentent une divergence de 20 à 25%¹². L'ensemble des géotypes et sous-types du virus sont regroupés dans la **figure 4**.

Chez les personnes infectées, on retrouve plusieurs virus distincts mais très proches génétiquement parlant, car issus du même virus parental. Ces virus sont dits quasi-espèce¹³. Cette distribution en quasi-espèce joue un rôle dans la persistance de l'infection, la résistance aux antiviraux et la difficulté à mettre au point un vaccin. Autrement dit, un individu qui a été traité et guéri du VHC peut se refaire infecter par un autre type de VHC.

En effet, cette distribution confère au virus un avantage significatif en termes de survie. La coexistence de multiples variants génomiques et la rapidité avec laquelle de nouveaux variants sont engendrés permettent la sélection rapide et continue des variants viraux les mieux adaptés à l'environnement répliatif.

Des différences géographiques sont observées au niveau de la répartition des géotypes du virus de l'hépatite C. Les géotypes 1a, 1b, 2 et 3 sont présents partout dans le monde, tandis que les géotypes 4, 5, 6 sont plutôt caractéristiques de certaines régions.

Il n'y a pas de différences sensibles dans l'évolution de l'hépatite C en fonction de son géotype à proprement parler, par contre, des malades infectés par des géotypes différents du VHC ne répondent pas aux traitements de façon identique.

¹² Argentini C, Genovese D, Dettori S, Rapicetta M. HCV genetic variability: from quasispecies evolution to genotype classification. *Future Microbiol.* 2009;4(3):359–373. doi:10.2217/fmb.09.8

¹³ Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis.* 2000;20(1):103–126.

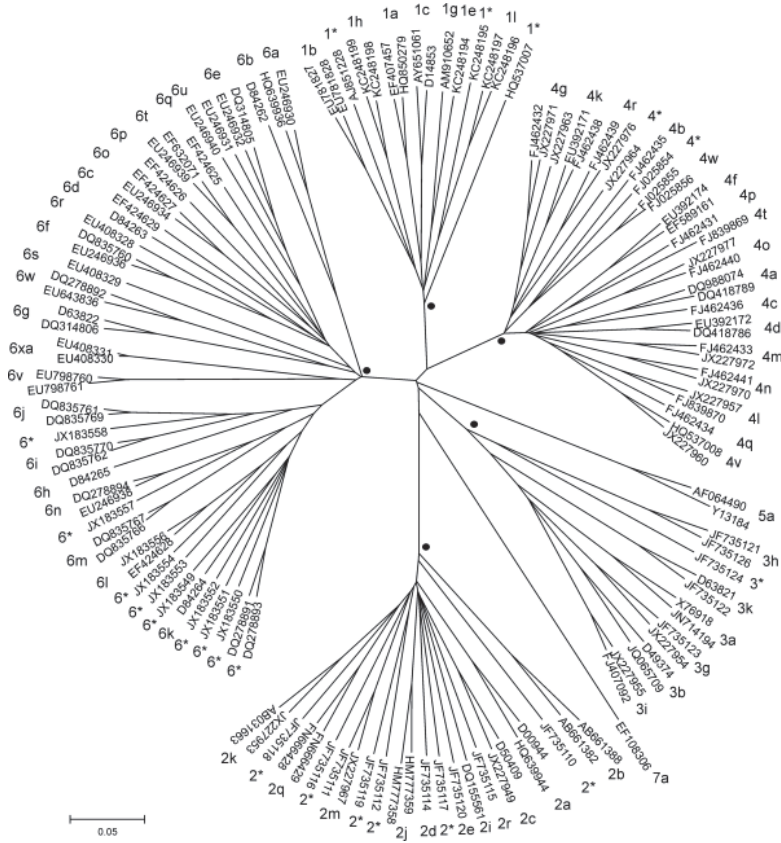


Figure 4 Arbre phylogénétique des différents génotypes et sous-types du VHC¹⁴

¹⁴ Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318–327. doi:10.1002/hep.26744

c. Histoire naturelle de la maladie

L'hépatite C est une pathologie silencieuse qui évolue sur un horizon temporel de plusieurs années chez les patients chroniques. Elle se manifeste principalement par l'apparition d'une fibrose hépatique pouvant conduire à une cirrhose et/ou un carcinome hépatocellulaire (CHC).

i. Transmission du virus de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C, de par la présence d'une enveloppe, est fragile dans l'environnement. Sa transmission ne peut se faire que par contact sanguin direct entre deux individus ou par l'intermédiaire d'un vecteur, tel qu'une seringue utilisée.

Ainsi, on dénombre quatre principales sources potentielles de contamination¹⁵ :

- L'usage de drogues injectables
- La transfusion
- La transmission nosocomiale et iatrogène
- La transmission familiale

- L'usage de drogues injectables

Il s'agit du facteur de risque le plus important¹⁶. Malgré la politique de réduction des risques mise en place dès 1987, le risque de transmission du VHC lié à la toxicomanie n'a pas diminué aussi vite que celle du VIH. Cette diminution moindre par rapport au VIH peut s'expliquer par une meilleure résistance du VHC en dehors du milieu biologique ainsi que par une plus forte contagiosité.

La transmission du VHC est essentiellement parentérale et résulte de la mise en contact direct du sang d'un sujet indemne avec le sang d'un sujet infecté. L'injection de drogues par voie intraveineuse est actuellement en France la principale source de contamination.

Les aiguilles et les seringues ont le plus grand potentiel de contamination du VHC en raison de leur contact direct avec le sang pendant l'injection veineuse. Toutefois, l'ARN-VHC a également été

¹⁵ Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):765–773. doi:10.1093/cid/ciu447

¹⁶ Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2017 Nov 15;]. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1192–e1207. doi:10.1016/S2214-109X(17)30375-3

retrouvé dans 25 % à 40 % des filtres, cuillères et eau de rinçage selon une étude parue en 2000¹⁷. Une étude expérimentale a montré que le VHC maintenu hors de l'organisme humain en air ambiant conserverait son pouvoir infectant pendant au moins 16 heures¹⁸.

La seringue empruntée, le matériel de préparation partagé entre injecteurs sont des modes de contamination dominants chez les usagers de drogues par voie intraveineuse. À la différence du VIH, le partage du matériel de préparation à l'injection et en particulier du filtre en l'absence de partage de seringues est une source de contamination par le virus de l'hépatite C chez les usagers de drogues par voie intraveineuse¹⁹.

La mise à disposition de Stéribox[®] dans les officines, autrement dit, des kits stériles pour injections de drogues injectables, permettrait une diminution des risques de contamination entre utilisateurs. *Ce programme de mise à disposition de Stéribox sera revu dans la partie III.*

L'usage de drogues augmenterait la transmission par voie sexuelle. Cette transmission serait favorisée par l'utilisation de drogues lors de la pratique sexuelle ; pratique appelée « chemsex »²⁰.

- La transfusion

Il s'agit d'une des premières causes reconnues de transmission de l'hépatite C. Elle a joué un rôle important dans la diffusion de l'infection jusque dans les années 1990²¹.

Le nombre de cas infectés par voie transfusionnelle au cours des dernières décennies a été estimé entre 100 000 et 400 000 personnes en France.

¹⁷ Crofts N, Nigro L, Oman K, Stevenson E, Sherman J. Methadone maintenance and hepatitis C virus infection among injecting drug users. *Addiction*. 1997;92(8):999–1005.

¹⁸ Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S43–S48. doi:10.1093/cid/cis368

¹⁹ Platt L, Minozzi S, Reed J, et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD012021. Published 2017 Sep 18. doi:10.1002/14651858.CD012021.pub2

²⁰ Ramière C, Charre C, Miaillhes P, et al. Patterns of Hepatitis C Virus Transmission in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected and HIV-negative Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis*. 2019;69(12):2127–2135. doi:10.1093/cid/ciz160

²¹ Mukherjee R, Burns A, Rodden D, et al. Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection. *J Lab Autom*. 2015;20(5):519–538. doi:10.1177/2211068214563794

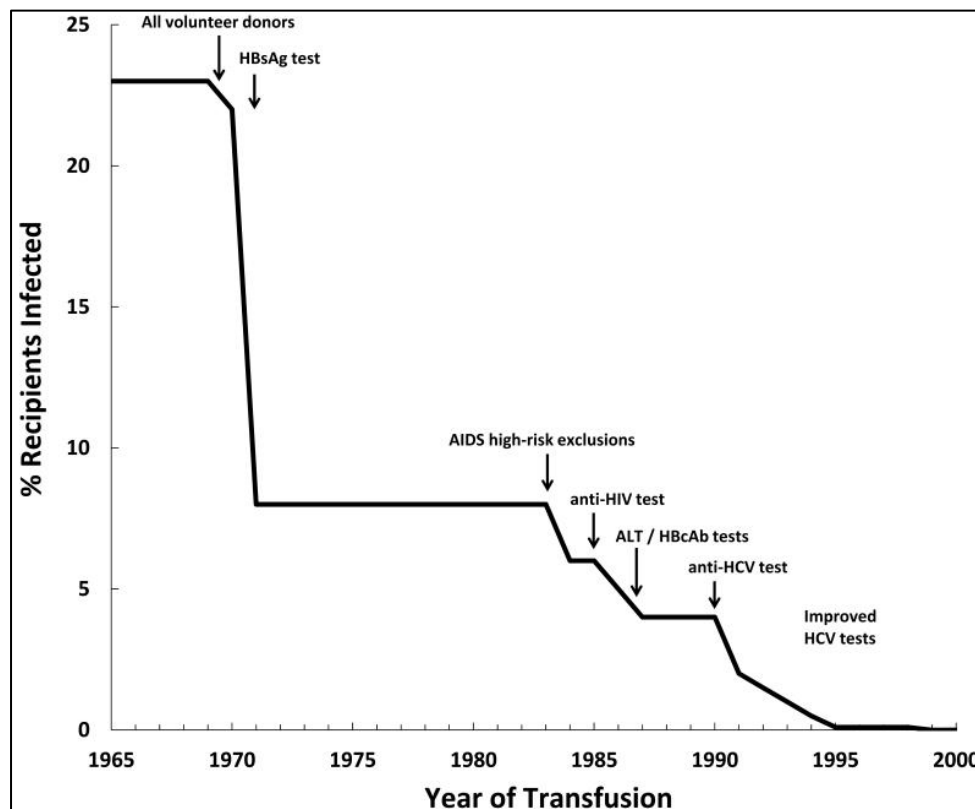
La contamination était due aussi bien aux transfusions de sang venant d'un donneur unique, qu'aux produits stables (médicaments dérivés du sang) obtenus à partir de multiples donneurs.

Le risque transfusionnel était lié à plusieurs facteurs²² :

- La prévalence du VHC chez les donneurs
- La date de transfusion
- Le nombre et les types de produits transfusés.

Par exemple, chez les personnes hémophiles ayant reçu avant 1990 de nombreux médicaments dérivés du sang, le risque est nettement supérieur que chez une personne ayant reçu avant 1990 une unique transfusion de sang provenant d'un donneur unique.

Depuis que le dépistage des anticorps anti-VHC est devenu obligatoire en mars 1990 et la recherche de l'ARN du VHC depuis juillet 2001, le risque d'hépatite post-transfusionnelle est aujourd'hui très faible comme le montre le **graphique 1**.



Graphique 1 Évolution du pourcentage d'infection au VHC par transfusion au cours du temps aux États Unis¹⁸

²² Selvarajah S, Busch MP. Transfusion transmission of HCV, a long but successful road map to safety. *Antivir Ther.* 2012;17(7 Pt B):1423–1429. doi:10.3851/IMP2459

La transmission du VHC par transfusion a quasiment disparu, par contre, la durée entre la contamination et le dépistage étant d'environ 15 ans, un grand nombre de personnes dépistées actuellement ont été contaminées par voie transfusionnelle dans les années 80.

- Transmission nosocomiale et iatrogène

De nos jours, la transmission nosocomiale et iatrogène est la deuxième cause de transmission du VHC. Elle reste néanmoins loin derrière la transmission par l'usage de drogues injectables.

Pourtant, ce mode de transmission a joué un rôle important entre les années 1950-1970²³, bien que difficile à évaluer. A cette époque, le matériel à usage unique n'existait pas et les méthodes de stérilisation et de désinfection étaient inefficaces pour éliminer le VHC.

Ce type de transmission peut se faire via les mains du personnel soignant, par un matériel mal désinfecté ou par l'intermédiaire d'objets souillés. De même, les chirurgies invasives peuvent être une cause de transmission du VHC, en particulier lors d'une biopsie.

De rares cas de transmission soignants/patients ont été rapportés. Ces dernières ont lieu lors d'interventions chirurgicales invasives ; ce risque reste exceptionnel, estimé à 0,04%²⁴.

La transmission iatrogène liée à des actes comme le tatouage ou le piercing reste possible mais est difficile à prouver. Une étude italienne a noté une relation entre l'hépatite C et la réalisation d'un tatouage : 11,5% des sujets de 15 à 55 ans infectés par l'hépatite C, non transfusés et non usagers de drogues, auraient été contaminés lors de la réalisation de tatouages²⁵.

²³ Sánchez-Tapias JM. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol.* 1999;31 Suppl 1:107–112. doi:10.1016/s0168-8278(99)80385-7

²⁴ Lot F., Desenclos J-C. Risque lié au VIH, VHC et VHB. *Epidémiologie de la transmission soignant/soigné. Dmt études et enquêtes*, 96 TF 127, 2003

²⁵ Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:1–8. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01947.x

- Transmission familiale²⁶

Le risque de transmission du VHC de la mère à l'enfant est rare, inférieur à 5%. Il dépend essentiellement de la charge virale de la mère.

En présence d'une co-infection avec le VIH, le risque est beaucoup plus élevé passant de 5% à 20%.

La contamination du nouveau-né semble survenir le plus souvent au moment de l'accouchement. Cette dernière est favorisée lors d'un accouchement long et difficile avec une rupture prolongée des membranes. La césarienne ne semble pas diminuer le risque de transmission du virus.

La transmission entre individus d'une même famille pourrait exister via le partage d'objets de toilette tels que les brosses à dents ou les rasoirs, mais reste rare et difficile à estimer. Il semblerait qu'elle soit favorisée par des conditions d'hygiène défectueuses et une forte promiscuité.

La transmission entre partenaires sexuels est plus élevée chez les couples séropositifs au VIH. L'ARN du VHC est présent dans le sang des menstruations chez les femmes infectées, mais il n'est pas retrouvé dans les sécrétions vaginales. Il est présent de manière inconstante dans le sperme à des concentrations infimes 10 à 100 fois plus faibles que dans le plasma.

²⁶ Plancoulaine S, Mohamed MK, Arafa N, et al. Dissection of familial correlations in hepatitis C virus (HCV) seroprevalence suggests intrafamilial viral transmission and genetic predisposition to infection. *Gut*. 2008;57(9):1268–1274. doi:10.1136/gut.2007.140681

ii. De la contamination à l'hépatite chronique

Suite à la transmission du virus par une des voies vues précédemment, l'infection débute par l'apparition d'ARN viral dans le sang au cours de 7 à 21 premiers jours après la contamination²⁷ puis par l'augmentation progressive des transaminases entre 4 et 12 semaines qui peuvent atteindre près de 10 fois la valeur normale. Le diagnostic de l'infection au VHC repose sur le dosage des anticorps anti-VHC qui apparaissent environ 1 mois après la contamination. Ils sont présents dans le sang pendant toute la durée de l'infection et peuvent persister jusqu'à plusieurs années après la guérison²⁸.

Sur le plan clinique, l'hépatite débute par une phase aiguë qui est asymptomatique chez 80 à 90% des patients. Chez les patients symptomatiques, des signes non spécifiques à l'infection peuvent être retrouvés : nausées, asthénie, douleurs abdominales, perte d'appétit, fièvre, démangeaisons, et myalgie. Un ictère peut également apparaître chez 50 à 84% des patients²⁹. L'évolution vers l'hépatite fulminante est rare.

Une guérison spontanée est possible et se traduit par l'indélectabilité de l'ARN viral sanguin. Selon *Wiedgend et al.*, elle intervient chez 14 à 46% des patients dans les 3 mois après la contamination. Des études plus récentes ont estimé un taux de guérison moyen à environ 25%³⁰.

Des facteurs favorables à l'éradication du virus ont été identifiés. Il s'agit du sexe féminin, de l'âge de la contamination (sujet jeune), de la présence d'une phase aiguë symptomatique, de certains groupes HLA, du type de réponse cellulaire, du polymorphisme des gènes codant pour l'IL28B et de l'absence de co-infection par le VIH ou le VHB³¹.

²⁷ Cox, A. L. *et al.* Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 40, 951–958 (2005)

²⁸ Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S58–S68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012

²⁹ Maasoumy, B. & Wedemeyer, H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 26, 401–412 (2012).

³⁰ Santantonio, T., Wiegand, J. & Gerlach, J. T. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J. Hepatol.* 49, 625–633 (2008)

³¹ Planas, R. *et al.* Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J. Hepatol.* 40, 823–830 (2004)

iii. L'hépatite chronique à VHC

Le passage à la chronicité intervient chez 54 à 86% des patients³². Il est défini par la persistance de l'ARN viral sanguin 6 mois après la contamination initiale. La grande fréquence du passage à la chronicité est liée à la forte variabilité génomique du VHC. La multiplication du virus entraîne des mutations permanentes qui lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire.

Tout comme la phase aiguë, la phase chronique reste asymptomatique dans la plupart des cas ce qui explique que le diagnostic est bien souvent fortuit puisqu'il intervient généralement dans les 10 à 30 ans suivant la contamination.

C'est au cours de cette phase, de durée variable en fonction des sujets, que des lésions hépatiques nécrotico-inflammatoires vont alors progressivement se développer et évoluer en parallèle d'une fibrose³³. Elles seront responsables à long terme de la morbidité et de la mortalité.

La fibrose résulte d'une réaction inflammatoire qui entraîne la synthèse de constituants de la matrice extracellulaire à l'origine de la création d'un réseau fibreux. *La classification METAVIR, décrite dans le Tableau 2 et illustré par la figure 5*, permet d'évaluer le niveau de sévérité de la pathologie. Elle distingue cinq stades de fibrose allant de F0 à F4 ainsi que quatre grades d'activité nécrotico-inflammatoire allant de A0 à A3.

Tableau 2 Score METAVIR

Stade de fibrose	Activité nécrotique-inflammatoire
F0 : pas de fibrose	A0 : pas d'activité
F1 : fibrose portale et périportale sans septum fibreux	A1 : activité minimale
F2 : fibrose portale et périportale avec de rares septums fibreux	A2 : activité modérée
F3 : fibrose portale et périportale avec de nombreux septums fibreux*	A3 : activité sévère
F4 : cirrhose	

*déstructuration des nodules hépatiques avec apparition de septums, ou séparations, fibreuses liées à une inflammation chronique.

³² Wiegand, J. *et al.* Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology*. Baltimore, Md 43, 250–256 (2006)

³³ Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11033–11053. doi:10.3748/wjg.v20.i32.11033

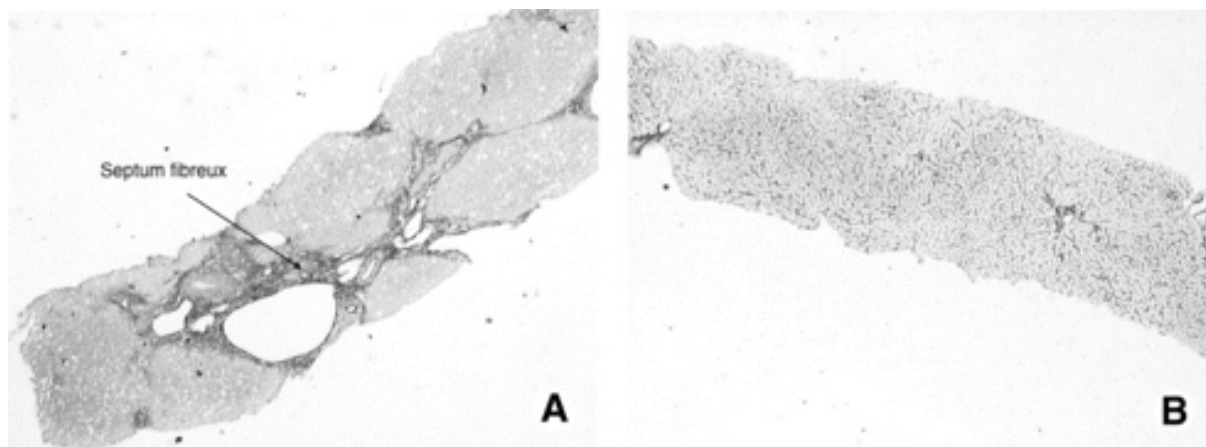


Figure 5 Photo de microscopie électronique (x4) montrant sur le plan (A) l'architecture d'un hépatocyte de grade F3 avant traitement antiviral, et le plan (B) montre une architecture normale, illustrant 2 stades de fibrose hépatique chez un même patient et indiquant la réversibilité de la cirrhose³⁴.

L'hépatite chronique peut être classée en trois formes³⁵ :

- L'hépatite chronique avec transaminases normales : environ 25% des malades ont un taux de transaminases normal malgré la persistance de l'ARN viral. Ces malades souvent asymptomatiques voient leur maladie diagnostiquée le plus souvent à la suite d'un don de sang ou d'un bilan biologique systémique. Ils sont plus communément appelés « porteurs sains ou asymptomatiques ».
- L'hépatite chronique minime : l'ARN viral est détectable et les transaminases sont modérément élevées. C'est la forme la plus fréquente chez les femmes et chez les malades jeunes. Les symptômes sont non spécifiques. On retrouve une asthénie, des nausées, une anorexie, un prurit ou un amaigrissement. L'importance de l'asthénie est variable d'un patient à l'autre et ne peut être corrélée avec la gravité de l'hépatite ou des lésions.
- L'hépatite chronique modérée ou sévère : Les patients de ce groupe sont souvent difficiles à distinguer avec le groupe de patients ayant une hépatite C minime car malgré les atteintes hépatiques plus sévères, les malades sont la plupart du temps asymptomatiques ou possèdent des symptômes similaires aux patients ayant une hépatite minime. Néanmoins, on peut également retrouver chez ces patients des douleurs articulaires ou musculaires ou encore des troubles psychologiques (anxiété, dépression) non corrélés à la sévérité de la maladie.

³⁴ Pol S, Carnot F, Nalpas B, et al. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol.* 2004;35(1):107–112. doi:10.1016/j.humpath.2003.08.012

³⁵ Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9270–9280. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9270

Le VHC peut également être responsable de cryoglobulinémies entraînant des atteintes vasculaires (vascularites), cutanées (purpura), rénales (glomérulonéphrite), rhumatologiques (polyarthrites) et neurologiques (neuropathies périphériques)³⁶.

iv. Les complications de l'infection au VHC

Comme nous l'avons décrit précédemment, la cirrhose représente le stade final de la fibrose. On estime que plus de 20% des patients atteints d'hépatite C chronique vont développer une cirrhose hépatique³⁷, comme le montre la **figure 6**, publiée ci-après.

Les principaux facteurs menant à l'évolution de la fibrose sont : la consommation d'alcool supérieure à 50g/j, la co-infection par le VHB ou le VIH, l'âge supérieur à 40 ans et l'insulino-résistance³⁷.

La cirrhose est responsable d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire. Elle peut rester longtemps asymptomatique, on dit alors qu'elle est compensée. L'apparition d'une ascite, d'hémorragies digestives liées à l'hypertension portale, d'infections bactériennes sévères ou d'encéphalopathies hépatiques marque la décompensation de la cirrhose. On estime ce risque de décompensation de 3 à 6% par année et la survie des patients à 5 ans à 50%.

En France, chaque année, 3 000 décès seraient dus à ces complications³⁸.

Le CHC est la deuxième cause de mortalité liée à l'hépatite C. Son incidence est de 2 à 5% chez les patients cirrhotiques³⁹. Selon le rapport Dhumeaux publié en 2014, un tiers des patients qui développent un CHC décèdent dans la première année suivant le diagnostic⁴⁰. Les facteurs favorisant son apparition sont similaires à ceux entraînant une décompensation de la cirrhose. Les patients atteints peuvent être candidats à la transplantation hépatique.

³⁶ Pawlotsky, J.-M. & Dhumeaux, D. *Hépatite C*. (Éditions E.D.K., 2004). At <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=393492>

³⁷ Maasoumy, B. & Wedemeyer, H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 26, 401–412 (2012).

³⁸ Marcellin, P. *et al.* Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J. Hepatol.* 48, 200–207 (2008)

³⁹ Marcellin, P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J. Hepatol.* 31 Suppl 1,9–16 (1999)

⁴⁰ Dhumeaux, D. *Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C: rapport de recommandations 2014*. (2014)

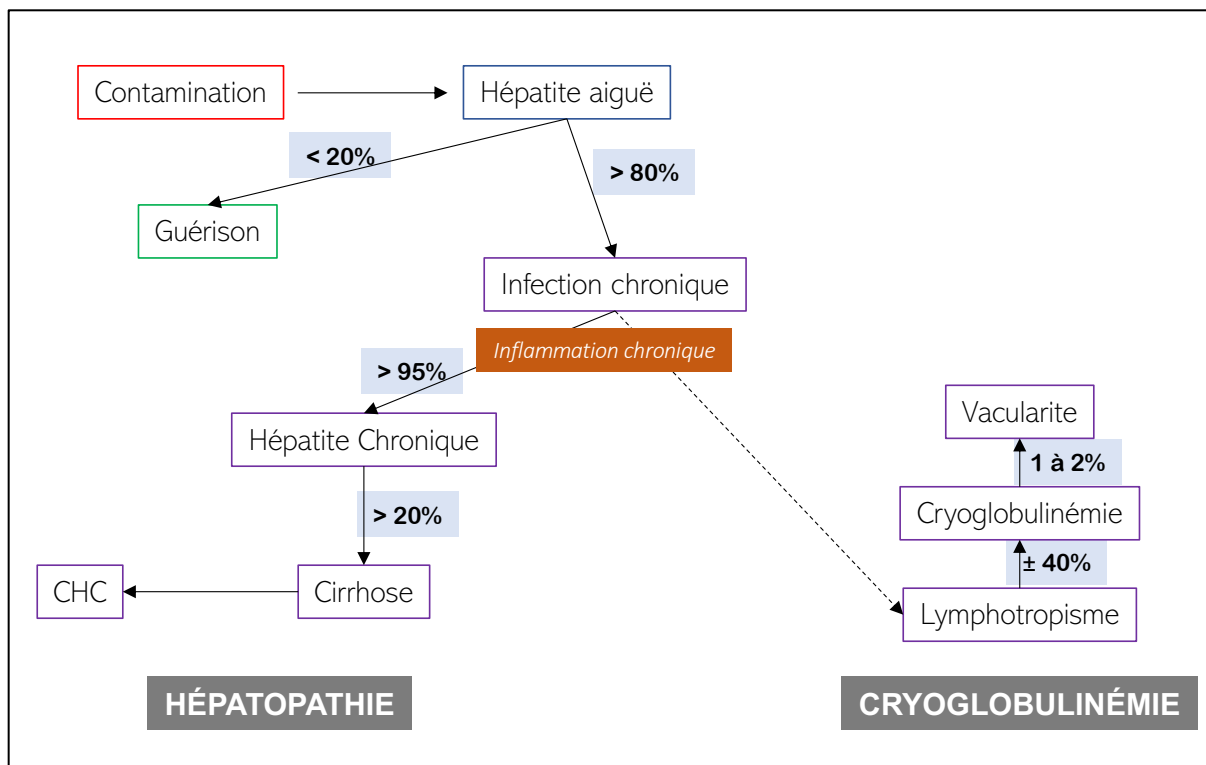


Figure 6 Histoire naturelle de l'infection au VHC^{41,42}

Suite à une contamination, par une exposition parentérale, une hépatite aiguë se développe, asymptomatique dans environ 70% des cas. Une guérison spontanée est observée dans 20% des cas. Le cas échéant, on se retrouve avec une infection chronique. Celle-ci est rarement latente, et dans plus de 90% des cas, associée à des hépatites chroniques avec un risque d'évolution vers la cirrhose et donc, de cancers hépatocellulaires. Parallèlement, on peut avoir une maladie « générale » associée à l'infection chronique qui est liée à la présence d'une cryoglobulinémie, autrement dit, un complexe protéique entre le virus et la présence d'anticorps, qui peut précipiter au froid dans les parois des vaisseaux de petits et moyens calibres et entraîner dans les vaisseaux périphériques des vascularites.

⁴¹ Leone N, Rizzetto M. Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2005;51(1):31–46.

⁴² Dammacco F, Racanelli V, Russi S, Sansonno D. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review. *Clin Exp Med.* 2016;16(3):233–242. doi:10.1007/s10238-016-0410-9

B. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INFECTION AU VHC

a. Prévalence et répartition du virus de l'hépatite C dans le monde

Un cas d'hépatite C, du point de vue épidémiologique, se définit par la présence de l'ARN du VHC dans le sang. Selon l'OMS, 71,1 millions de personnes seraient des porteurs chroniques du virus de l'hépatite C dans le monde, autrement dit, 1% de la population mondiale serait infectée par le VHC.

En 2013, le *Global Burden of Disease (GBD)*, un programme de recherche internationale collaborant avec l'OMS, a tenté d'estimer le fardeau que représentent les hépatites virales à travers une vaste étude publiée en septembre 2016⁴³. Il en ressort que contrairement à la plupart des maladies transmissibles, le taux de mortalité lié aux hépatites virales a augmenté entre 1990 et 2013.

La figure 7 montre que l'hépatite virale est l'une des principales causes de décès et d'invalidité dans le monde, se plaçant à la 7^{ème} place, et provoque au moins autant de décès par an que la tuberculose, le SIDA ou le paludisme. Le VHB et le VHC représentent plus de 90% des décès et des incapacités liés à l'hépatite virale.

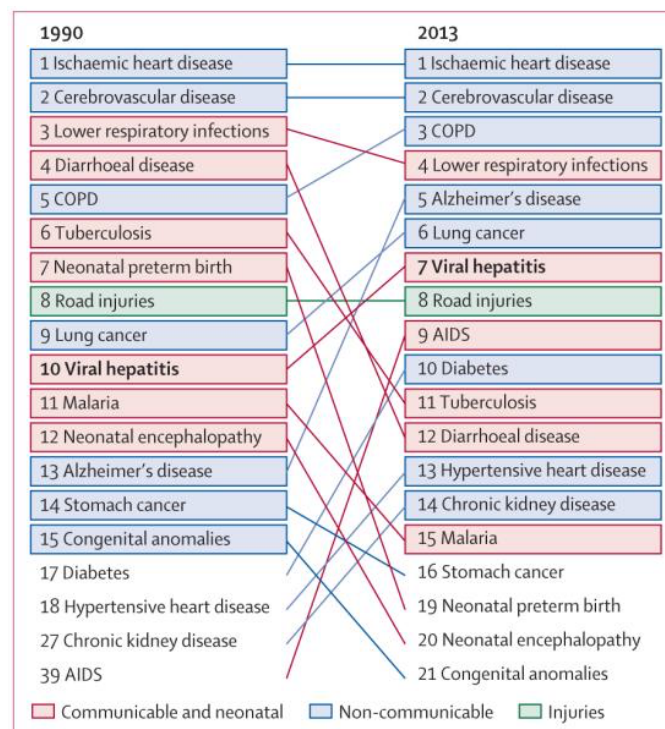


Figure 7 Évolution des principales causes de mortalité entre 1990 et 2013⁴³

*COPD = Chronic obstructive pulmonary disease ou Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en Français.

⁴³ Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388(10049):1081–1088. doi:10.1016/S0140-6736(16)30579-7

Si on compare entre les pays, on se rend compte que la prévalence varie fortement⁴⁴. Les récentes données épidémiologiques indiquent que la prévalence du VHC est inférieure à 1,0% dans la plupart des pays développés. La prévalence est considérablement plus élevée dans certains pays d'Europe de l'Est (3,3% en Russie, 2,2% en Lettonie) et dans certains pays d'Afrique (6,3% en Égypte, 7,0% au Gabon), au Moyen-Orient (3,0% en Syrie), et en Asie centrale (4,2% en Géorgie, 4,3% en Ouzbékistan) et Asie du Sud et de l'Est (3,8% au Pakistan, 6,4% en Mongolie, 2,1% à Taïwan). Le mode de transmission actuel le plus fréquent aux États-Unis et dans la plupart des pays développés consiste à partager le matériel de préparation et d'injection de drogues. Dans les pays où la prévalence de l'infection par le VHC est plus élevée que dans les pays développés, le mode de transmission prédominant provient des injections à risque ou à des expositions nosocomiales. A titre d'exemple, la forte prévalence du VHC en Égypte est en partie liée à la campagne de traitement de masse de la population contre la bilharziose dans les années 80 par l'administration intraveineuse de tartrate d'antimoine⁴⁵.

Concernant le nombre de cas, une grande partie des personnes infectées vit en Asie du Sud et de l'Est avec 25,8 millions de cas estimés, 8,5 millions vivent en Afrique du Nord/Moyen Orient, 4,7 millions en Asie du Sud-Est et 2,3 millions en Europe de l'Ouest. Les 5 pays présentant le plus grand nombre d'individus infectés chroniquement par le VHC sont dans l'ordre décroissant : la Chine (9,8 millions), le Pakistan (7,1 millions), l'Inde (6,2 millions), l'Égypte (5,6 millions) et la Russie (4,7 millions)⁴⁶.

⁴⁴ Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824–7840. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7824

⁴⁵ Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000;355(9207):887–891. doi:10.1016/S0140-6736(99)06527-7

⁴⁶ Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161–176. doi:10.1016/S2468-1253(16)30181-9

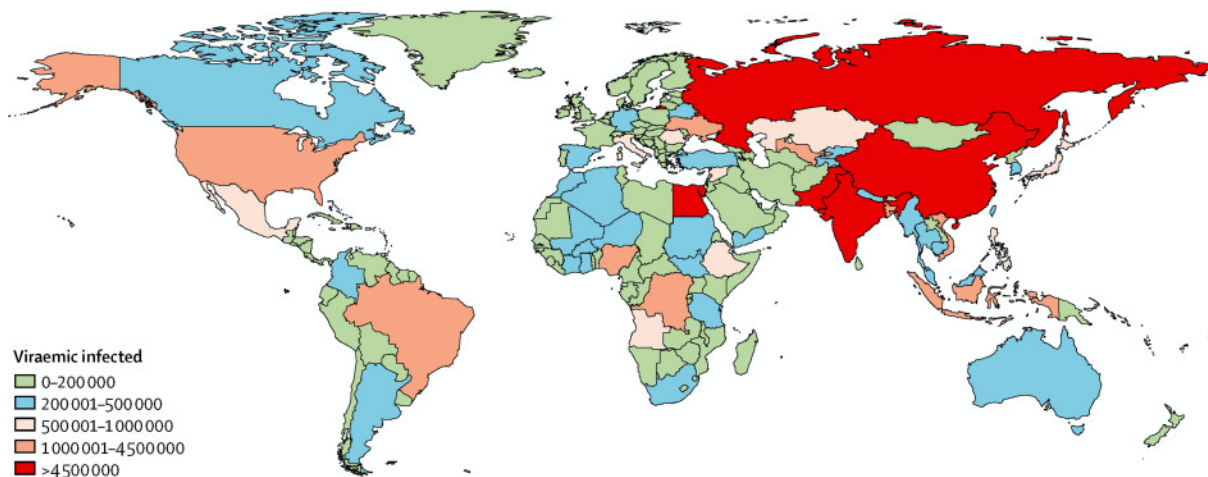


Figure 8 Nombre d'infection au VHC par pays⁴⁵

b. Prévalence du VHC en France

L'étude la plus récente en termes d'estimation de la prévalence du VHC a été publiée par Santé Publique France en 2016⁴⁷. Elle s'appuie sur des données de la population française métropolitaine de 2011. La population a été subdivisée en 5 groupes distincts : usagers de drogues injecteurs (UDI) ou non-injecteurs, personnes transfusées avant 1992, personnes immigrées et le reste de la population. Au total, la séroprévalence du VHC dans la population générale a été estimée à 0,75%, correspondant à environ 350 000 personnes ayant été infectées par le VHC. La prévalence de l'ARN du VHC a été estimée à 0,42% correspondant à environ 190 000 personnes avec une infection chronique par le VHC. Les résultats de cette étude sont résumés dans le **tableau 3**.

⁴⁷ Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos JC, Jauffret-Roustide M, Lot F, *et al.* Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. Bull Epidemiol Hebd. 2016;(13-14):224-9. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/13-14/2016_13-14_1.html

Tableau 3 Estimation de la prévalence et du nombre de personnes positives aux Ac anti-VHC et ARN VHC positives dans la population française de 18-80 ans, en 2011⁴⁷

Sous-groupes de populations	Ac anti-VHC		ARN du VHC	
	Prévalence (ICr 95%)	Nombre de cas total estimé	Prévalence (ICr 95%)	Nombre total de cas estimé
Usagers de drogues injecteurs	63,8% (59,4 - 68,3)	94 450	29,6%	43 860
Usagers de drogues non injecteurs	4,9% (2,4 - 7,4)	6 325	2,2%	2 935
Personnes transfusées	3,41%	93 219	2,1%	59 859
Personnes immigrées	1,83%	90 035	1,0%	51 166
Autres	0,15%	58 718	0,09%	33 210
Total	0,75% (0,62 - 0,92)	344 503	0,42% (0,33 - 0,53)	192 737

c. Incidence de l'infection par le VHC dans la population générale

L'incidence de l'infection par le VHC est difficile à évaluer. Peu d'études sont disponibles. En revanche on observe une tendance à la diminution du nombre de personnes infectées chroniques par le VHC. Cette diminution de l'incidence pourrait en partie s'expliquer par le dépistage systématique des personnes transfusées, l'amélioration de la sélection des donneurs de sang ainsi que le vieillissement et le décès des personnes transfusées et contaminées dans les années 90.

Le plateau d'incidence a été atteint dans les années 70 et 80, avec un nombre de nouveaux cas estimé à environ 25000 personnes par an avant de diminuer de 40% au début des années 90. Même si des cas de transmission du VHC associée aux soins sont encore documentés, ils restent extrêmement faibles de l'ordre de 0,059% à 0,031% au cours de la période 2004 et 2011.

Une étude publiée en 2017 met en avant que l'incidence de l'infection par le VHC aurait diminué de 7,9% en 2004 à 4,4% en 2011, suggérant ainsi l'efficacité des programmes de prévention dans cette population à risque tels que les programmes d'échange de seringues⁴⁸.

⁴⁸ Leon L, Kasereka S, Barin F, et al. Age- and time-dependent prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in drug users in France, 2004-2011: model-based estimation from two national cross-sectional serosurveys. *Epidemiol Infect.* 2017;145(5):895–907. doi:10.1017/S0950268816002934

C. DIAGNOSTIC ET DÉPISTAGE DU VHC EN FRANCE

Le diagnostic des infections par le VHC repose sur deux types de test :

- La recherche d'anticorps anti-VHC par sérologie virale
- La détection et quantification de l'ARN viral

a. Détection des anticorps anti-VHC

- Test ELISA

La détection des anticorps anti-VHC dans le serum ou le plasma repose sur l'utilisation de test ELISA ou *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, de troisième génération.

Il s'agit d'un test sérique immuno-enzymatique avec vérification de la présence d'anticorps anti-VHC dans le plasma après une prise de sang.

Ces tests permettent de détecter un mélange d'anticorps dirigés contre les antigènes de la capsidite et les protéines NS3, NS4, NS5. La spécificité des tests actuels est de 99% mais la sérologie peut être faussement négative en cas d'immunodépression sévère, d'hépatite C aiguë ou chez les patients hémodialysés⁴⁹. La positivité du test n'implique pas forcément l'existence d'une hépatite virale C chronique, seulement d'une exposition au virus. Ainsi, toutes les personnes ayant des Ac anti-VHC positifs doivent faire l'objet de tests supplémentaires, pour rechercher la présence du VHC lui-même afin de déterminer si l'infection est en cours d'évolution.

- Test rapide d'orientation diagnostique (TROD)

Ils ont pour principe l'immunochromatographie à flux latéral, autrement dit, les antigènes utilisés sont ceux de la capsidite, ainsi que les protéines NS3 et NS4 du génome. Ils utilisent comme matrice le sérum, le plasma, le sang capillaire. La lecture des résultats se fait entre 20 et 40 minutes environ.

Il existe deux tests sur le marché : l'Oraquick[®]HCV et Toyo[®]HCV. La **figure 9** illustre le fonctionnement du test Oraquick[®]HCV.

⁴⁹ Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories?. *Hepatology*. 1998;27(6):1700–1702. doi:10.1002/hep.510270632

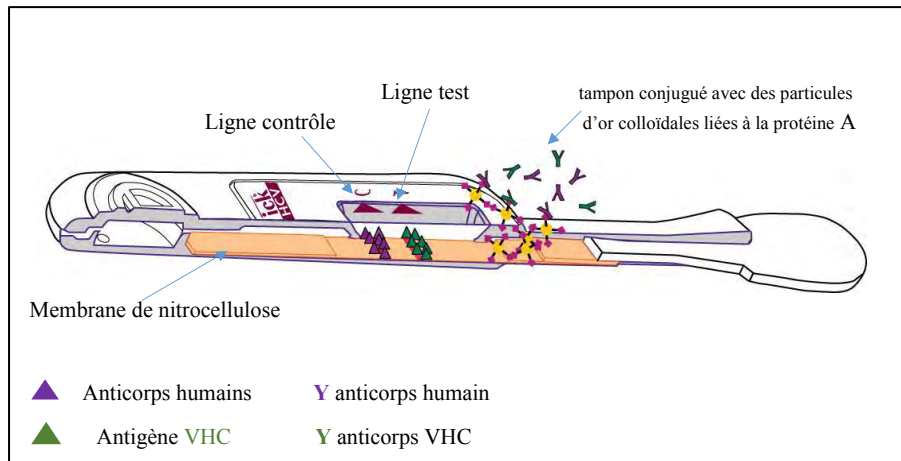


Figure 9 Fonctionnement de l'Oraquick®⁵¹.

L'échantillon déposé sur le support va migrer par un procédé de migration latérale, les anticorps humains et anti-VHC vont s'attacher aux particules d'or colloïdales puis continuer à migrer. Les anticorps anti-VHC seront stoppés au niveau de la ligne T après fixation sur les antigènes VHC. La ligne C est composée d'anticorps humains.

L'apparition de 2 bandes rouges au niveau de la zone C et T signifie que le test est positif. Une seule bande rouge au niveau de la zone C signifie qu'aucun anticorps anti-VHC n'a été détecté, le test est négatif⁶⁰.

Un test effectué sur 2206 échantillons de sujets testés grâce à l'Oraquick® a permis de mettre en évidence une sensibilité de 99,9% pour le plasma et le sérum, de 99,7% pour le sang total et capillaire et de 98,1% pour la salive. La spécificité était de 99,9% pour les matrices à l'exception de la salive et du sang capillaire où la spécificité descend à 99,6%⁵¹.

Une étude⁵² publiée en 2011 dans le journal *clinical microbiology and infection* relate les avantages et inconvénients entre les deux outils de diagnostic. Les résultats sont regroupés dans le **tableau 4**.

⁵⁰ OraQuick HCV, Guide d'instructions détaillées, http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/Corevih/corevih_test_oraquick_vhc_notice.pdf, consulté le 5 décembre 2019.

⁵¹ Pallarés C, Carvalho-Gomes Â, Hontangas V, et al. Performance of the OraQuick Hepatitis C virus antibody test in oral fluid and fingerstick blood before and after treatment-induced viral clearance. *J Clin Virol.* 2018;102:77-83. doi:10.1016/j.jcv.2018.02.016

⁵² Chevaliez S. Virological tools to diagnose and monitor hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):116-121. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03418.x

Tableau 4 Avantages et inconvénients des outils de dépistages du VHC ⁵³

	Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)	Test ELISA 3^{ème} génération
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> ○ Spécificité et sensibilité satisfaisantes ○ Facilité d'emploi ○ Facilement réalisable (cabinet médicaux, officines...) ○ Stockage à température ambiante ○ Résultat rapide (moins de 30 min) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande sensibilité ○ Excellente spécificité ○ Automatisable ○ Réalisable à 37°C ○ Prix avantageux ○ Traçabilité et enregistrement informatique des résultats
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> ○ Manque de traçabilité ○ Lecture subjective (dépendante de l'opérateur) ○ Problème d'élimination des déchets infectieux ○ Prix élevé (>10€) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nécessité de chaînes de froid, de matériel (centrifugeuse, automate, spectrophotomètre)

b. Détection et quantification de l'ARN viral

Les tests de biologie moléculaire permettent la détection et la quantification de l'ARN du VHC. Les techniques utilisées sont la technique d'amplification de la cible par PCR en temps réel⁵³. Si la recherche du virus par les tests directs, pratiquée à plusieurs reprises, est négative, le patient n'est pas porteur du virus. Ce dernier a été spontanément éliminé et l'individu est considéré comme guéri. Dans le cas d'un test positif, l'individu est porteur du VHC et nécessite un suivi médical : il faut alors identifier le génotype et réaliser un bilan hépatique (ALAT, ASAT, gammaGT).

⁵³ Safi MA. Hepatitis C: an Overview of Various Laboratory Assays with their Mode of Diagnostic Cooperation. Clin Lab. 2017;63(5):855–865. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.161113

D. TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C

a. Objectifs de la prise en charge thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique, sont multiples :

- Éradiquer l'infection virale en obtenant une *Réponse Virale Prolongée* (RVP), autrement dit, par l'absence d'ARN viral détectable 3 mois après l'arrêt du traitement
- Prévenir, stabiliser ou faire régresser les lésions hépatiques induites par l'infection
- Réduire l'incidence des complications, des cirrhoses et des carcinomes hépatocellulaires
- Réduire l'incidence et la prévalence de l'hépatite C avec pour objectif l'élimination de l'infection par le VHC en France avant 2025.

b. Évolution de la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C de 1989 à aujourd'hui

De 1989 à aujourd'hui, le traitement du virus de l'hépatite C a connu de nombreuses innovations faisant passer le taux de RVP de 6% à plus de 95%⁵⁴.

Avant même la découverte du virus de l'hépatite C, des essais de traitement par interféron alpha avaient été tentés contre l'hépatite «non A non B». Le taux de réponse était inférieur à 10%.

A la fin des années 1980, au moment de la découverte du virus, l'interféron utilisé à une posologie de 3 à 5 millions d'unités 3 à 5 fois par semaine pendant 6 mois par injection sous-cutanée permettait une guérison d'environ 6% des patients traités⁵⁵. Au début des années 1990, la ribavirine a été associée à l'interféron ce qui a doublé l'efficacité thérapeutique pour atteindre environ 15% de patients. La pégylation de la molécule d'interféron a permis l'augmentation de la durée de vie de la molécule et une plus grande efficacité antivirale. Cette bithérapie était prescrite pour une durée allant de 24 à 48 semaines selon le génotype viral et la réponse virologique observée durant la première partie du traitement. Le taux de RVS pour les génotypes 1, 4, 5 et 6 était de l'ordre de 40 à 50% tandis que pour les génotypes 2 et 3 ce taux s'élevait à 80%. Cependant, les effets indésirables nombreux obligeaient les médecins à diminuer la posologie pour améliorer la tolérance : asthénie, anémie, troubles gastro-intestinaux, syndrome pseudo-grippal, prurit et/ou troubles psychiatriques.

⁵⁴ Trepo C. A brief history of hepatitis milestones. *Liver Int.* 2014;34 Suppl 1:29–37. doi:10.1111/liv.12409

⁵⁵ Fontaine H, Chaix ML, Lagneau JL, *et al.* Recovery from chronic hepatitis C in long-term responders to ribavirin plus interferon alfa. *Lancet* 2000 ; 356 : 41.

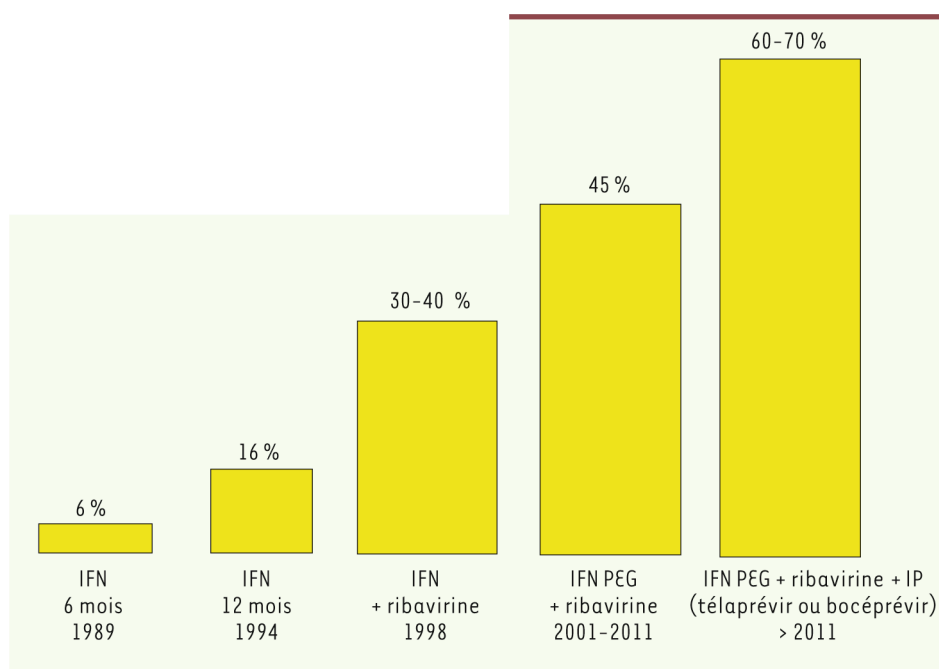


Figure 10 Historique des traitements contre le VHC en fonction de leur date de première utilisation et de leur efficacité⁵⁶.

Les chiffres indiquent les pourcentages de guérison virologique et correspondent au traitement des virus de génotype 1.
 IFN : interféron ; IFN PEG : interféron pégylé ; IP : inhibiteur de protéase

Au début des années 2000, une meilleure compréhension de la structure du virus et des protéines impliquées dans la réplication du virus⁵⁷ a permis le développement d'antiviraux spécifiques du virus de l'hépatite C⁵⁸ (structure présentée dans la première partie de cette thèse).

Le télaprévir et le bocoprévir ont été les premiers inhibiteurs de protéase mis sur le marché en 2011. Ils ont permis, en combinaison avec l'interféron et la ribavirine, d'obtenir une fréquence plus élevée de guérison virologique (75 % chez les sujets infectés par un génotype 1), avec une réduction de 48 à 24 semaines de la durée du traitement chez la moitié des patients (ceux qui ont une réponse virologique rapide définie par l'absence de détection du virus après 4 semaines de traitement).

Parmi les limites de ce traitement, on peut citer l'apparition d'effets indésirables avec notamment des rashs cutanés sévères pour 5 à 10% des cas pour des patients sous télaprévir et des anémies sous télaprévir ou bocoprévir. La deuxième limite du traitement est celle du coût : environ 35000 euros de coûts directs.

⁵⁶ Pol S. Virus de l'hépatite C - 25 ans, la fin de l'histoire ? [Hepatitis C virus: 25 years-old, the end?]. *Med Sci (Paris)*. 2013;29(11):998-1003. doi:10.1051/medsci/20132911016

⁵⁷ Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 453-463

⁵⁸ Yang PL, Gao M, Lin K, *et al.* Anti-HCV drugs in the pipeline. *Curr Opin Virol* 2011 ; 1 : 607-616

Le progrès récent le plus marquant, et qui constitue la vraie révolution, est le développement de stratégies thérapeutiques combinant des antiviraux à action directs (AAD) s'affranchissant de l'utilisation d'interféron pegylé combiné à la ribavirine et, ainsi, de ses effets secondaires propres. Ces thérapies orales ont l'avantage d'être mieux tolérées, d'autoriser une prise moindre de comprimés et de réduire la durée des traitements (24 à 12 semaines). Surtout, ces combinaisons orales permettent d'espérer plus de 95 % de guérison chez des patients qui n'ont jamais été traités, mais aussi chez des patients en échec de traitements antérieurs, incluant même les échecs à la trithérapie de première génération (inhibiteurs de protéase + interféron pégylé + ribavirine).

Les nouveaux traitements par AAD sont arrivés sur le marché français en 2013 avec comme premières molécules ayant reçu l'AMM au premier semestre : le sofosbuvir et le siméprévir. Ces deux molécules ont reçu le prix Galien, prix qui met en avant le très grand potentiel pharmacologique de ces molécules. Depuis, de nombreuses autres molécules ont été développées et ont reçu l'AMM. Les trois grandes classes de molécules utilisées sont : les inhibiteurs de la protéase NS3/4A, les inhibiteurs du complexe NS5A et les inhibiteurs nucléosidiques et/ou non nucléosidiques de la polymérase NS5B. Ces molécules ciblent différentes étapes de la réplication virale du VHC et sont donc combinées entre elles afin d'obtenir un effet synergique antiviral sur l'ensemble des génotypes du virus.

*Tableau 5 Les différents AAD ayant reçu une AMM en France
Données issues de la base de données Vidal consultée le 16 février 2020*

Classes thérapeutiques	Molécules	Spécialités pharmaceutiques
Inhibiteurs de protéase NS3/A4	Grazoprévir	Zepatier® <i>en association</i>
	Voxilaprévir	Vosevi® <i>en association</i>
	Simeprevir	Olysio®
	Paritaprévir	Viekirax®
	Glécaprévir	Maviret® <i>en association</i>
Inhibiteurs de protéase NS5B	Daclatasvir	Daklinza®
	Lédispavir	Harvoni®
	Elbasvir	Zepatier® <i>en association</i>
	Velpatasvir	Epclusa® ou Vosevi®
	Pibrentasvir	Maviret® <i>en association</i>
Inhibiteurs de la polymérase NS5B	Sofosbuvir	Epclusa® ou Vosevi® ou Solvadi®
	Dasabuvir	Exviera

Médicaments avec AMM en cours

Médicaments avec AMM suspendue



Figure 11 Chronologie de l'obtention des ATU et AMM des médicaments anti-VHC sur le marché Français

Données issues de la base de données Vidal consulté le 16 février 2020

c. Efficacité des AAD et facteurs prédictifs⁵⁹

Actuellement, les traitements par AAD assurent une RVS chez plus de 90 à 95% des patients traités et ce quels que soient le génotype, la présence d'une ou plusieurs comorbidités et l'échec à un précédent traitement par AAD. Peu de facteurs prédictifs de réponse ont donc été identifiés lors de l'utilisation des dernières combinaisons d'AAD recommandés du fait des taux de réponse très élevés.

d. Efficacité des AAD dans la population co-infectée VIH-VHC⁶⁰

Concernant la population VIH-VHC, les traitements par AAD de 2^{ème} génération sont à l'heure actuelle ceux recommandés pour le traitement de l'infection par le VHC. L'efficacité et la tolérance de ces derniers sont similaires à celles observées dans la population mono-infectée VHC comme ont pu le montrer les résultats de deux grandes études de cohorte française : la cohorte CO23 HepaVIH et la cohorte d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) daclatasvir.

⁵⁹ Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2017;166(9):637–648. doi:10.7326/M16-2575

⁶⁰ Schlabe S, Rockstroh JK. Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults. Expert Opin Pharmacother. 2018;19(1):49–64. doi:10.1080/14656566.2017.1419185

Ces deux études ont pu montrer que le taux de RVS était de plus de 90% et ce quels que soient la combinaison de molécules considérée, le statut du patient (présence ou non d'une cirrhose, en échec d'un précédent traitement anti-VHC ou naïf, la charge virale VIH et le traitement antirétroviral), la durée de traitement par AAD et l'utilisation concomitante de ribavirine. La tolérance de ces traitements était également très bonne, des troubles intestinaux légers et une asthénie ayant été principalement décrits.

e. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique repose sur deux prises en charge distinctes. On parlera de *prise en charge dans un parcours simplifié* et de *prise en charge dans un parcours spécialisé*.

- *Prise en charge dans un parcours simplifié*

La prise en charge dans un parcours simplifié sera utilisée pour les patients répondant aux critères suivants⁶¹ :

- Absence de co-infection VHB et/ou VIH
- Absence d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30ml/min/1,73m²)
- Absence de comorbidité hépatique mal contrôlée
- Absence de maladie hépatique sévère
- Absence de traitement anti-VHC antérieur.

Au sein de cette prise en charge, le rôle du médecin généraliste est essentiel. En cas de sérologie du VHC positive, autrement dit, présence des anticorps anti-VHC dans le sérum, il reviendra au médecin généraliste de prescrire la recherche de l'ARN viral.

Si l'ARN du VHC est indétectable, le médecin généraliste explique au patient la signification de la présence d'anticorps et notamment, la possibilité d'un contact ancien avec le virus suivi d'une guérison. Dans ce cas, il ne sera pas utile que le patient soit adressé à un spécialiste. Chez les patients exposés à un ou plusieurs facteurs de risque de l'infection au VHC au cours du mois précédent le dépistage, une nouvelle recherche de l'ARN du VHC devra être faite 6 mois plus tard.

⁶¹ Décision n° 2019.0198/DC/SBPP du 18 septembre 2019 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la fiche mémo intitulée « Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte », et de son rapport d'élaboration

Si l'ARN du VHC est détectable, le médecin généraliste informe le patient sur sa maladie afin d'expliquer au patient les facteurs de risque de l'infection, les risques de transmission à une autre personne et les possibilités thérapeutiques.

L'évaluation des critères de gravité de l'hépatite C se fait via la prescription d'un bilan sanguin standard (numération sanguine, numération des plaquettes), des tests d'exploration biologique du foie et une échographie abdominale. Pour avancer la prise en charge, le médecin généraliste peut prescrire le génotypage du VHC et les sérologies du virus de l'hépatite B et du VIH. Il peut également prescrire un test d'évaluation non invasive de la fibrose hépatique (FibroTest[®] ou FibroMètre[®] ou Hépascore ou FibroScan[®]), afin de diagnostiquer une fibrose sévère ou une cirrhose.

- *Prise en charge dans un parcours spécialisé*⁶²

La consultation d'un médecin spécialiste est préconisée si le patient répond aux critères de gravité vus précédemment. Le premier rôle du médecin spécialiste est d'apporter au patient toutes les informations sur sa prise en charge à venir. *La HAS* préconise la mise en place de programme d'éducation thérapeutique en complément de la prise en charge médicale. Ce programme doit permettre d'informer le patient des facteurs de risque de contamination par le VHC, analyser avec lui son mode de vie et ses éventuelles comorbidités (activité physique insuffisante, consommation d'alcool et de tabac, excès pondéral, diabète) et l'informer sur sa maladie hépatique.

L'initiation du traitement de l'hépatite C passe par la présentation du dossier du patient en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) si le patient répond aux différents critères suivants :

- Co-infection avec le VHB
- Insuffisance rénale avec DFGe < 30 ml/min/1,73m² ou dialyse
- Cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C
- Transplantation d'organe
- Carcinome hépatocellulaire
- Échec d'un précédent traitement par agent antiviral direct

⁶² « Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C », Recommandations 2016, Pr Daniel Dhumeaux, ANRS/CNS et AFEF, 108 pages.

Les RCP regroupent, autour d'un coordinateur, des hépato-gastroentérologues, infectiologues, internistes, virologues, pharmaciens, professionnels de santé en charge de l'éducation thérapeutique, et, en fonction des centres, attachés de recherche clinique, éducateurs, assistantes sociales, médecins généralistes, et tout autre intervenant en santé (médecins exerçant dans les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA)).

Ils ont pour objectif d'aider les soignants à une prise en charge optimale du patient : proposition thérapeutique, examen d'interactions médicamenteuses potentielles, conseils de suivi et de soutien pendant le traitement, aide sociale, etc.

- *Initiation et suivi du traitement*

L'initiation du traitement peut être faite par tout médecin, libéral ou hospitalier, généraliste ou spécialisé⁶³.

Le traitement repose sur plusieurs stratégies thérapeutiques dépendantes du génotypage du virus et des comorbidités du patient. Ces stratégies sont résumées dans **les tableaux 6 & 7**⁶⁴.

Tableau 6 Stratégies pangénotypiques du traitement de l'hépatite C

Patients	MAVIRET® Glecaprevir/Pibrentasvir	EPCLUSA® Sofosbuvir/Velpatasvir
Non-cirrhotiques Tous génotypes	8 semaines	12 semaines
Cirrhotiques Tous génotypes	12 semaines	12 semaines
Pré-traités*, génotype 3	16 semaines	12 semaines

Tableau 7 Stratégie non pangénotypiques du traitement de l'hépatite C

Stratégies	Patients	Patients	Patients
HARVONI® 8 semaines <i>Ledipavir/Sofosbuvir</i>	Génotype 1 Naïfs Non-cirrhotiques	-	-
ZEPATIER® 12 semaines <i>Elbasvir/Grazoprevir</i>	Génotype 1b*	Génotype 1a* CV <800000 UI/ml	Génotype 4* Naïfs

⁶³ Décision n°2016.0210/DC/SEESP du 7 décembre 2016 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la recommandation intitulée «Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD) - Elargissement du périmètre de remboursement »

⁶⁴ Mise au point des recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France, février 2019

Au cours du traitement par les AAD, la réalisation d'examens sanguins n'est pas nécessaire, sauf cas particulier (suivi de l'hémogramme chez les patients traités par la ribavirine ou chez les patients ayant une pathologie complexe : patients hémodialysés ou insuffisants rénaux, atteints en attente de transplantation d'organe ou transplantés d'organe, patients ayant une cirrhose décompensée...). En cas de doute de l'observance, une recherche de l'ARN du VHC peut être utile à la quatrième semaine du traitement.

Le rapport Dhumaux 2016 précise que « le pharmacien a aussi un rôle dans le suivi du patient, notamment pour la recherche d'interactions médicamenteuses ». *Le rôle du pharmacien dans la stratégie thérapeutique et plus globalement, dans la campagne d'éradication du VHC en France sera vu plus en détail dans la troisième partie de cette thèse.*

- *Suivi du patient après une réponse virologique soutenue (RVS)*

La définition d'une guérison du virus de l'hépatite C correspond à un ARN indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement.

L'AFEF (*Association Française pour l'étude du Foie*), préconise dans ses recommandations pour l'élimination de l'infection par le VHC en France, une vision plus large de ce que doit être une guérison du virus de l'hépatite C. Elle met en avant 6 critères qui permettent de mieux définir le concept de guérison :

- Une guérison clinique avec la disparition des symptômes généraux et/ou extra-hépatiques ;
- Une guérison hépatique avec une régression de la fibrose ;
- Une guérison hépatique avec régression de la cirrhose ;
- Une diminution de la contamination ;
- Une diminution des complications extra-hépatiques ;
- Une prévention primaire et secondaire des complications de la cirrhose.

A ce titre, en plus d'un bilan de fin de traitement par les AAD qui comprend une recherche de l'ARN du VHC à 12 semaines, une consultation médicale de suivi est réalisée, adaptée à chaque patient :

- En cas de maladie hépatique sévère ou en cas de comorbidité, des consultations régulières au moins tous les 6 mois sont nécessaires ;
- Après l'obtention d'une RVS soutenue, le suivi des patients par les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique n'est pas actuellement recommandé ;
- Le dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale est réalisé tous les 6 mois chez les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose documentée avant traitement ;

- Chez les patients à risque persistant de réinfection (usagers de drogues, personnes exposées au risque de transmission sexuelle), la recherche de la réinfection doit être réalisée tous les 6 mois.

La prise en charge thérapeutique globale est résumée dans la **figure 12**.

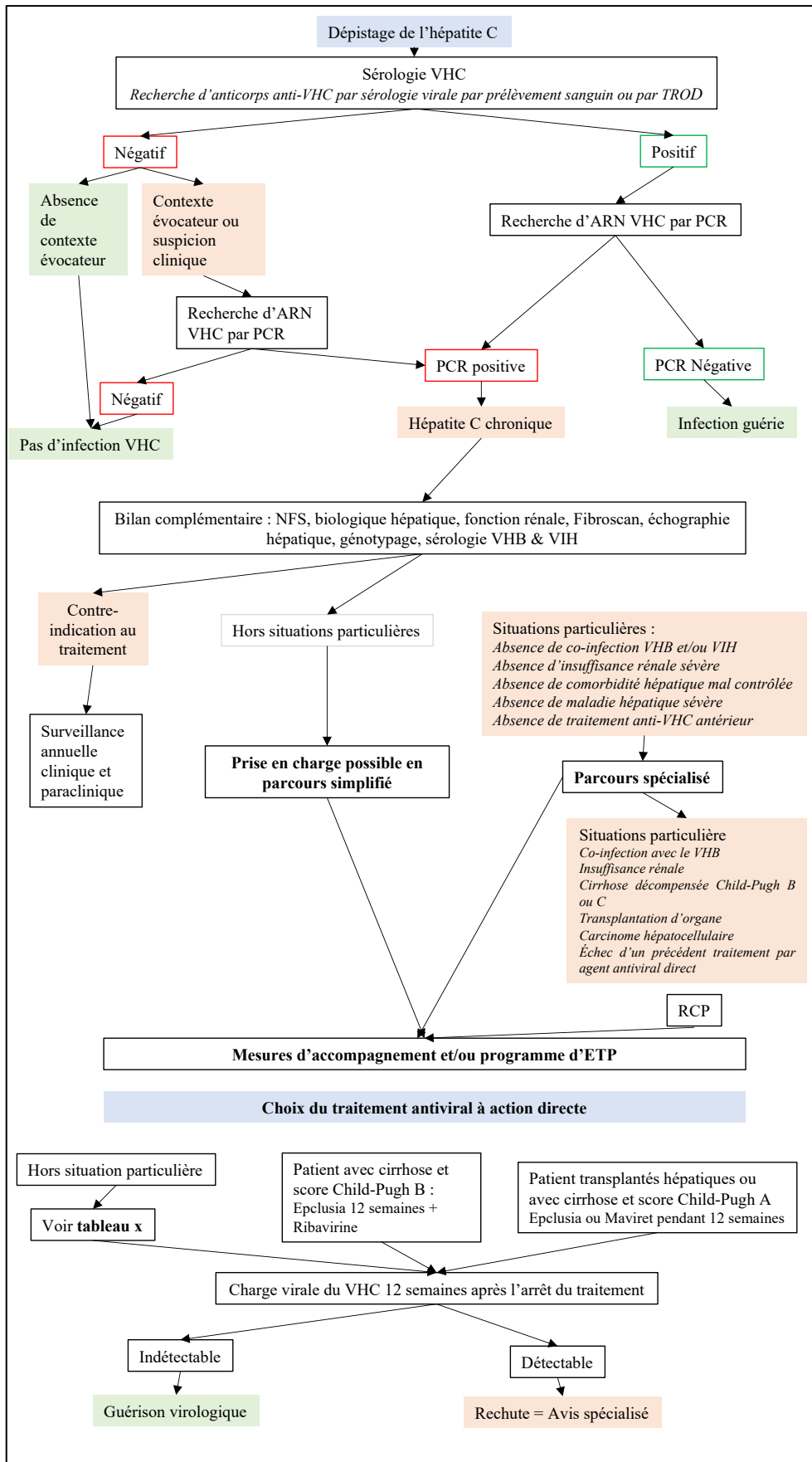


Figure 12 Synthèse de la prise en charge thérapeutique globale de l'hépatite C
 Issue de la base de données VIDAL mise à jour le 21 janvier 2020

E. CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE

Cette partie nous a permis de mieux comprendre la singularité du problème de santé publique que représentent les hépatites à VHC. Les caractéristiques du virus en lui-même, sa diversité génotypique, son pouvoir pathogène latent, les complications graves qu'il génère font qu'il représente un problème de santé publique certain, mis en exergue par sa prévalence élevée.

Le virus infecte des catégories de population très large, allant de l'utilisateur de drogue injectable quotidien ou occasionnel à la femme enceinte ayant reçu une transfusion sanguine avant 1992 ; population hétérogène qui sera au cœur de la problématique de dépistage de la deuxième partie.

De plus, il s'agit d'une maladie qui a connu une recherche intensive au point d'être la seule maladie virale chronique qui peut être guérie complètement. Cette victoire avec l'arrivée des nouveaux antiviraux à action directe laisse entrevoir l'espoir d'une éradication de l'hépatite C en France en 2025. Mais l'arrivée sur le marché d'un traitement efficace ne se suffit pas à lui seul. Différentes problématiques concourent à limiter l'élimination de cette maladie, problématiques qui vont être développées au cours de la seconde partie.

PARTIE II : ÉRADICATION DU VIRUS DE L'HÉPATITE C EN FRANCE À L'HORIZON 2025 : DÉFINITION, ACTEURS IMPLIQUÉS, PROBLÉMATIQUES RENCONTRÉES

L'objectif de cette partie est de comprendre le concept d'éradication d'une maladie d'un point de vue épidémiologique. Il s'agira de définir ce concept, identifier les éléments qui concourent à éradiquer une maladie. A partir de la définition de ce concept, nous identifierons les différents plans d'action établis au niveau international et national qui donnent les moyens nécessaires pour éradiquer le virus de l'hépatite C. Il s'agira d'identifier les acteurs impliqués et les recommandations qu'ils émettent. Enfin, une critique sera faite à travers l'énumération de problématiques pour identifier les atouts et les limites des stratégies mises en place en France.

A. LE CONCEPT D'ÉRADICATION D'UNE MALADIE

a. Définition

Les premières définitions de l'éradication d'une maladie ont été données lors de deux réunions internationales : *l'atelier Dahlem* le 16 et 22 mars 1997 portant sur l'éradication des maladies infectieuses⁶⁵ ainsi qu'une conférence sur l'élimination et l'éradication mondiale des maladies tenues à Atlanta le 23 et 25 février 1998⁶⁶. Plusieurs niveaux de contrôle des maladies ont été définis :

- Le contrôle d'une maladie qui correspond à une réduction acceptable de l'incidence, de la prévalence, de la morbidité et de la mortalité d'une maladie sur une zone géographique donnée. On peut citer dans le cas de la France 6 maladies graves qui sont aujourd'hui contrôlées grâce à la vaccination : la diphtérie, le tétanos, la fièvre jaune, la coqueluche, la poliomyélite.
- L'éradication d'une maladie correspond à l'absence d'un agent pathogène dans la nature dans une zone géographique définie ; les mesures de contrôle de l'agent peuvent être interrompues dès lors que le risque d'importation de l'agent pathogène n'est plus présent. On peut citer l'exemple de la variole.
- L'extinction d'une maladie où l'agent de la maladie spécifique n'existe plus dans la nature ou en laboratoire.

⁶⁵ Dowdle WR, Hopkins DR. The eradication of infectious diseases : Dahlem Workshop reports. Chichester, John Wiley, 1998.

⁶⁶ Goodman RA et al. Global disease elimination and eradication as public health strategies. Proceedings of a conference held in Atlanta, Georgia, USA, 23-25 February 1998. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 1998

Ces définitions correspondent à une période de l'histoire où la communauté internationale s'était regroupée dans l'objectif d'éradiquer la poliomyélite à l'échelle mondiale. Plusieurs indicateurs avaient été décrits pour identifier les maladies « techniquement » éradicables⁶⁷ :

- Le fait de disposer d'une intervention et d'une stratégie d'actions efficaces permettant d'interrompre la transmission du germe en question ;
- Le fait de disposer d'outils diagnostiques suffisamment sensibles et spécifiques pour déceler les degrés d'infection conduisant à la transmission ;
- L'absence d'un réservoir non humain.

Ainsi, le virus de l'hépatite C répond à ces trois critères comme vu dans la première partie de cette thèse :

- Il existe un traitement efficace et des moyens de prévention permettant d'interrompre la transmission du germe ;
- On dispose d'outils diagnostiques sensibles et spécifiques ;
- Le réservoir du virus est exclusivement humain.

b. Principes de la dynamique de transmission des maladies infectieuses

Vouloir éradiquer une maladie, c'est d'abord comprendre sa dynamique de transmission au sein d'une population. L'épidémiologie définit plusieurs concepts afin de mieux comprendre cette dynamique et de mettre en évidence les outils qui nous permettent de lutter contre cette dynamique.

i. Le concept de R_0 en épidémiologie⁶⁸

Le R_0 peut être défini comme le nombre moyen attendu de nouveaux cas d'infection, engendrés par un individu infectieux au cours de sa période d'infectiosité, dans une population entièrement constituée de susceptibles, autrement dit, constituée d'individus non atteints et non immunisés par la maladie.

On parle également de taux de reproduction. Si le R_0 est supérieur à 1, on observera une augmentation des cas, donc une épidémie. A l'inverse, si R_0 est inférieur à 1, alors les cas disparaîtront.

⁶⁷ Ottesen EA et al. Group report : how is eradication to be defined and what are the biological criteria? In : Dowdle WR, Hopkins DR. The eradication of infectious diseases : Dahlem Workshop reports. Chichester, John Wiley, 1998 : 47-59

⁶⁸ Li J, Blakeley D, Smith RJ. The failure of R_0 . Comput Math Methods Med. 2011;2011:527610. doi:10.1155/2011/527610

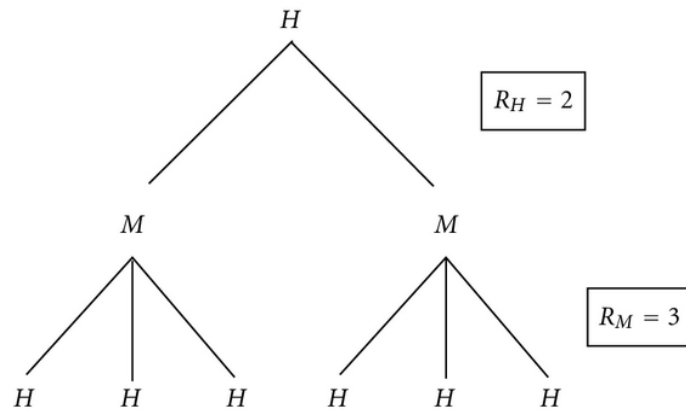


Figure 13 Représentation schématique du R_0 : 1 humain infecte 2 personnes M qui réinfectent 3 individus au sein d'une population susceptible

ii. Relation mathématique du R_0

$$R_0 = k * b * D$$

Où k est le nombre moyen de contacts par individus, b la probabilité de transmission de l'infection au cours d'un contact et D la durée moyenne de la phase infectieuse.

Le taux de reproduction diffère selon l'agent infectieux et dépend entre autres des caractéristiques de la population.

Ainsi, le nombre d'infections secondaires croît avec la durée de la phase infectieuse, la fréquence des contacts, et l'efficacité de la transmission au cours d'un contact. Pour stopper ou ralentir la diffusion d'une maladie transmissible, on peut envisager d'agir sur chacun de ces déterminants : par exemple, le port de masques, le lavage des mains avec une solution hydro-alcoolique visent à réduire k , la mise en place de mesures de réduction des contacts sociaux (isolement, quarantaine, fermeture des écoles, limitation des rassemblements, couvre-feu ...) a un impact sur la valeur de b , et les traitements antiviraux peuvent contribuer à diminuer la durée de la phase infectieuse D .

c. L'intervalle de génération

L'intervalle de génération correspond à l'intervalle de temps moyen séparant l'apparition des symptômes chez une personne infectée et l'apparition des symptômes chez une personne qu'elle a infectée.

Cet intervalle explore une autre dimension essentielle de la dissémination, à savoir la rapidité de survenue des cas résultant du contact avec une personne infectieuse. L'intervalle de génération dépend du temps de latence (entre l'infection et le début de la contagiosité) et de la durée de la phase contagieuse, ainsi que de la répartition des contacts au cours du temps.

La dynamique de transmission d'une maladie résulte de la combinaison de ses 2 paramètres : l'intervalle de génération combiné au taux de reproduction.

d. Notion de « super-propagateur »

Les personnes infectées par transfusion ou par transmission nosocomiale sont moins susceptibles d'adopter des comportements à haut risque et représentent donc souvent des impasses dans la chaîne de transmission ; la propagation du virus est donc plus longue.

Historiquement, les épidémies de VHC ont pris deux formes distinctes⁶⁹ :

- Les épidémies dues à une transfusion de sang contaminée ou à des maladies iatrogènes
- Les épidémies récentes liées à la consommation de drogues injectables (UDI).

Les épidémies les plus récentes liées aux UDI sont caractérisées par une propagation rapide⁷⁰. Le VHC est surreprésenté chez les UDI avec une prévalence au niveau mondial de 15 à 90%⁷¹, en fonction des régions du monde. Les UDI peuvent partager des seringues, des aiguilles et d'autres équipements contaminés et sont susceptibles de causer de longues chaînes de transmission. D'un point de vue épidémiologique, les UDI sont appelé des « super-spreaders » ou « super-propagateurs » en français.

⁶⁹ Kalinina OV, Zhebrun AB. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2015;(5):573–578. doi:10.15690/vramn.v70.i5.1444

⁷⁰ Magiorkinis G, Sypsa V, Magiorkinis E, Paraskevis D, Katsoulidou A, et al. (2013) Integrating Phylodynamics and Epidemiology to Estimate Transmission Diversity in Viral Epidemics. PLoS Comput Biol 9(1): e1002876. doi:10.1371/journal.pcbi.1002876

⁷¹ Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, et al. (2011) Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. Lancet 378: 571–583.

Ainsi, il est difficile d'évaluer le taux de reproduction du VHC mais une étude publiée en 2013⁷² utilisant des données épidémiologiques de Grèce, suggère un R_0 compris entre 2,4 et 11,5.

Cette différence se confirme lorsqu'on étudie l'intervalle de génération entre les 2 populations. Pour une personne non-UDI, l'intervalle de génération est approximativement de 12,5 ans alors que pour les UDI, la durée peut aller de 0,9 ans à 3,7 ans suivant le génotype du virus du VHC.

Si on compare avec d'autres épidémies marquantes, on se rend compte que l'intervalle de génération est très long pour l'épidémie au VHC, épidémie qui progresse de manière lente au sein de la population.

Tableau 8 Exemple d'épidémie corrélée à leur R_0 et leur intervalle de génération

Maladie	R_0	Intervalle de génération	Sources
SRAS	2.2-3.6	8.6 jours	Lipsitch et al.
Coqueluche	12-17	environ 34 jours	CDC
Rubéole	5-7	environ 34 jours	Hahné et al. 2009
Grippe A H1N1	2-3	2.4-4.7 jours	Hahné et al. 2009

Ainsi, ces différents éléments théoriques nous permettent déjà de mettre en évidence plusieurs actions qui seront au cœur des politiques d'éradication du VHC, à savoir, faire en sorte que le R_0 soit inférieur à 1 :

- Avoir une action sur la variable b , autrement dit, diminuer la probabilité de transmission de l'infection au cours d'un contact. Cela passe par des actions de lutte contre les accidents d'exposition au sang liés aux soins, ou l'emploi de seringue à usage unique chez les UDI
- Avoir une action sur la variable D , autrement dit, diminuer la durée moyenne de la phase infectieuse. La guérison via l'utilisation de traitement curatif serait le meilleur moyen pour diminuer cette variable.

⁷² Magiorkinis G, Sypsa V, Magiorkinis E, Paraskevis D, Katsoulidou A, et al. (2013) Integrating Phylodynamics and Epidemiology to Estimate Transmission Diversity in Viral Epidemics. PLoS Comput Biol 9(1): e1002876. doi:10.1371/journal.pcbi.1002876

B. INTERVENTIONS ET STRATÉGIES D'ACTION AU NIVEAU INTERNATIONAL ET NATIONAL

Le succès ou l'échec d'une éradication d'une maladie repose sur l'efficacité des interventions menées, la coordination des acteurs internationaux et l'harmonisation des actions mises en place. Ainsi, les actions politiques ont toute leur place dans une politique d'éradication car elles permettent de coordonner des actions à l'échelle d'un pays voir à l'échelle mondiale grâce à l'OMS.

En effet, en 2010, nous fêtons les trente ans de l'éradication de la variole, maladie officiellement éradiquée en 1980 ; première maladie à avoir été combattue par des actions concertées et ciblées à l'échelle mondiale. Ce succès a été rendu possible grâce à la collaboration des pays à travers le monde en ayant recours aux structures de l'Organisation mondiale de la santé.

La stratégie d'éradication de la variole reposait ainsi sur la vaccination de masse. Une stratégie efficace dans certains pays mais qui a échoué dans des régions à forte densité de population. La deuxième stratégie s'appuyait sur la recherche des personnes en contact avec des personnes infectées, les traiter et par là-même, éviter la transmission à d'autres personnes pour endiguer toute épidémie. La troisième stratégie reposait sur le ciblage et la surveillance des populations à risque.

A la différence du virus de la variole, le virus de l'hépatite C ne possède pas de vaccin. Il est donc intéressant de comprendre quelles stratégies politiques ont été développées par l'OMS au niveau mondial, ou par la France pour éradiquer ce virus singulier.

a. L'OMS

L'OMS s'est engagée dans la lutte contre l'hépatite C en faisant de sa lutte une priorité de santé publique avec l'adoption de la résolution sur *le Programme de développement durable à l'horizon 2030*. Elle incite les pays membres à prendre des mesures pour combattre l'hépatite virale. Son objectif est de *coordonner les politiques de santé dans l'ensemble des pays du monde afin d'élaborer un plan d'action efficace*⁷³.

Le Programme de développement durable à l'horizon 2030 met en avant des actions de santé publique couvrant la période de 2016 à 2021. Ce plan s'intéresse à l'ensemble des hépatites virales mais plus spécialement aux hépatites B et C en raison de la lourde charge qu'elles représentent pour la santé publique.

⁷³ WHO. Global Health Sector Strategy on viral hepatitis, 2016–2021 2015 [cited 2015 28/10]. Consultable via le lien : http://www.who.int/hiv/draft-hep-strategy-2016-2021_en.pdf.

L'objectif de l'OMS est clair : éliminer d'ici 2030 l'hépatite C. L'OMS définit l'élimination de l'hépatite C par une réduction de 90% de l'incidence et de 65% du nombre de décès liés à cette infection par rapport à 2015. Il s'agit de passer de 1,75 millions de nouveaux cas et de 400 000 décès en 2015 à environ 175 000 nouveaux cas et de 140 000 décès en 2030 à l'échelle mondiale.

Plusieurs stratégies sont développées⁷⁴ :

- *Obtenir des données épidémiologiques pour cibler les actions : mettre au point un système d'information stratégique solide afin de comprendre les épidémies d'hépatite virale et cibler les foyers épidémiques ;*
- *Mettre en place des interventions ciblées et efficaces : définir des interventions essentielles ayant un impact important sur la chaîne de transmission du virus, interventions qui doivent s'inclure dans les politiques nationales de chaque pays ;*
- *Renforcer les systèmes de santé et les structures de proximité afin de dispenser des services de qualité permettant d'assurer une couverture des soins équitable ;*
- *Des solutions financières viables : proposer des solutions pour réduire les coûts, améliorer les gains d'efficacité et minimiser le risque de difficultés financières pour les personnes infectées par le VHC en situation de précarité économique*
- *Des innovations pour accélérer les progrès : encourager et adopter les innovations afin d'obtenir des progrès rapides.*

⁷⁴ Easterbrook PJ; WHO Guidelines Development Group. Who to test and how to test for chronic hepatitis C infection - 2016 WHO testing guidance for low- and middle-income countries. J Hepatol. 2016;65(1 Suppl):S46–S66. doi:10.1016/j.jhep.2016.08.002

b. Historique des programmes et plans nationaux de lutte contre l'hépatite C en France⁷⁵

En 1990, du fait de la pauvreté des données épidémiologiques concernant le nombre de cas de personnes touchées par l'hépatite C, l'*InVS* (Réseau national de santé publique, devenu Santé Publique France) élabore le premier plan de santé publique visant à mieux documenter l'épidémie en France. Il a permis une première estimation en France du nombre de personnes atteintes d'hépatite C.

Les premières données épidémiologiques mettant en avant le problème de santé publique que représente le VHC, oblige le ministère de la santé à élaborer deux plans de prévention successifs :

- Le plan national de lutte contre l'hépatite C (1999-2002). Il avait pour objectifs d'atteindre une proportion de 75% de personnes dépistées (estimée à 24 % en 1994) et de 80% de personnes traitées parmi les malades relevant d'une indication thérapeutique. Ces objectifs n'ont été que partiellement atteints.
- le programme national hépatite C et B (2002-2005) dont l'objectif premier était renforcer la prévention auprès des usagers de drogues injectables (UDI). Il a comporté trois axes : la réduction des risques de transmission du VHC et du VHB, le renforcement des mesures de lutte contre l'hépatite C et développement de la lutte contre l'hépatite B.

Un troisième plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 a été lancé en février 2009.

Il était décliné en 5 axes stratégiques :

- Réduction de la transmission des virus B et C (prévention primaire)
- Renforcement du dépistage des hépatites B et C
- Renforcement de l'accès aux soins, amélioration de la qualité des soins et de la qualité de vie des personnes atteintes d'hépatite chronique B ou C
- Mesures complémentaires adaptées au milieu carcéral
- Amélioration de la surveillance et des connaissances épidémiologiques, développement de l'évaluation, de la recherche et de la prospective.

⁷⁵ *Programmes et plans nationaux de lutte contre l'hépatite B et C*. Sous-direction Prévention des risques infectieux. Direction générale de la santé. 2013. Consulté le 16 février 2020. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/programmes-et-plans-nationaux-de-lutte-contre-l-hepatite-b-et-c>

Le 26 mars 2018, le plan « Priorité Prévention » du gouvernement d'Édouard PHILIPPE est présenté, et a pour ambition de constituer le premier axe de la Stratégie nationale de santé de 2018 à 2022. Il s'agit du premier plan gouvernement qui fixe clairement l'ambition d'éliminer le virus de l'hépatite C en France à l'horizon 2025. Le plan présente trois mesures prioritaires :

- 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 des tests rapides 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.

A partir de ce dernier plan, plusieurs actions politiques concrètes, ont été mises en place :

- Le 13 mars 2019, le ministère de la santé s'engage à verser de 300 millions d'euros aux établissements de santé dans le cadre de « l'intensification des actions de prévention et de dépistage pour lutter contre l'hépatite C (mesure phare du plan Priorité Prévention) » ;
- Le 20 mai 2019, la simplification de l'accès au traitement contre l'hépatite C chronique est mise en place : 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 ;
- Le 30 juin 2019, la demande d'autorisation d'expérimentation du projet DEPIST'C PHARMA dans le cadre de la simplification du parcours de soins hépatite C dans les populations à risque est acceptée et publiée au Journal Officiel. Cette expérimentation sera revue dans la troisième partie ;
- Le 3 juillet 2019, la demande d'autorisation d'expérimentation de simplification du parcours de soins de l'hépatite C dans les populations vulnérables est acceptée et publiée au Journal Officiel. L'objectif est d'organiser des séances de diagnostic et de traitement de l'hépatite C (stratégie « test and treat ») pour les populations vulnérables du territoire du groupement hospitalier territorial d'Aude Pyrénées, en collaboration avec les professionnels du secteur médico-social de proximité.

C. PROBLÉMATIQUES DE L'ÉRADICATION DE L'HÉPATITE C EN FRANCE

a. *Problématique n°1. : L'accès au traitement*

L'accès au traitement est une problématique importante, d'autant plus que l'arrivée des nouveaux antiviraux à action directe a entraîné une augmentation importante des dépenses de l'assurance maladie ; augmentation des dépenses qui a eu un important retentissement médiatique à l'époque de l'arrivée sur le marché des nouveaux antiviraux à action directe. L'idée est d'apporter une vision critique sur les coûts engendrés par les traitements de l'hépatite C et de s'interroger s'ils constituent un frein à l'accès au traitement.

i. Le coût des traitements « traditionnels »

Jusqu'en 2010, le meilleur traitement pour guérir d'une hépatite C chronique reposait sur la combinaison de deux médicaments : l'interféron et la Ribavirine. D'une durée de 6 à 12 mois, et efficace seulement à 50-75%, selon le génotype du virus, ce traitement s'accompagnait d'effets psychiatriques indésirables fréquents : dépression ; troubles du sommeil ou encore, irritabilité et anxiété. L'observance du traitement est en conséquence médiocre et les échecs thérapeutiques pour cause d'abandons étaient nombreux.

L'hépatite C figurant parmi les affections de longue durée, la bithérapie était financée à 100% par l'assurance maladie, pour un prix compris entre 7 500 et 15 000 euros la cure⁷⁶(prenant en compte les coûts directs et indirects.

ii. Place de la transplantation hépatite dans le coût de la prise en charge

La transplantation hépatique a pris une place majeure dans le traitement des hépatites sévères et tend à devenir de plus en plus courante avec l'augmentation du nombre de cirrhoses et de carcinomes hépatocellulaires. La transplantation n'élimine cependant pas le virus de l'hépatite C. Aussi, le greffon se retrouve infecté dans 9 cas sur 10 et l'évolution vers une nouvelle cirrhose s'en trouve accélérée.

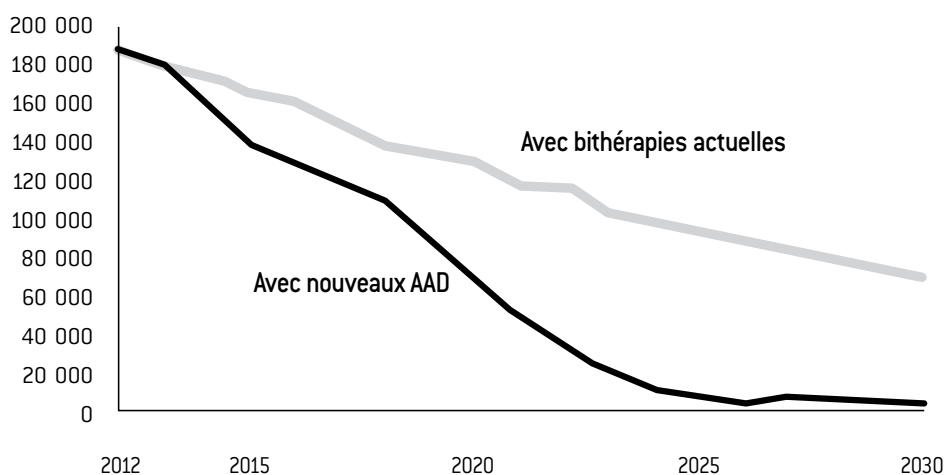
⁷⁶ Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, et al. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25(2):171–180. doi:10.1017/S0266462309090229

Comme pour les bithérapies, les transplantations sont entièrement financées par l'assurance maladie, pour un coût de plusieurs dizaines de milliers d'euros. Selon une étude datant de 2018⁷⁷, portant sur des données de 2009, le coût moyen annuel pour un patient transplanté est de 46 000 euros.

iii. L'arrivée des AAD sur le marché et considération coût-efficience

Comme expliqué en première partie, le traitement médical de l'hépatite C a récemment connu une révolution radicale avec de nouvelles molécules qui permettent de guérir les patients dans plus de 90% des cas, sans effet indésirable notable et en quelques mois seulement. Cette avancée thérapeutique repose sur des antiviraux à action directe (AAD) qui ne nécessitent pas l'association de l'interféron et grâce auxquels l'éradication du VHC devient en théorie techniquement possible en France.

D'après un modèle de prévision épidémiologique dans le rapport élaboré en 2016 par le ministère de santé intitulé *Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C*, appelé également « rapport Dhumeaux », la délivrance de nouveaux AAD aux patients souffrant d'une fibrose modérée ou avancée en 2014 et 2015, puis à tous les patients à compter de 2016, quelle que soit leur fibrose, permettrait de réduire la population infectée par le virus de 68 000 individus à l'horizon 2030 par rapport aux traitements actuels.



Graphique 2 Prévision épidémiologique de l'infection du VHC en France de 2012 à 2030 (rapport Dhumeaux 2016)

La guérison améliore la qualité de vie des patients : leur fibrose hépatique se stabilise, voire régresse et l'évolution vers une cirrhose s'interrompt. Une guérison, même tardive, permet de réduire le risque de

⁷⁷ Cortesi PA, Belli LS, Facchetti R, et al. The optimal timing of hepatitis C therapy in liver transplant-eligible patients: Cost-effectiveness analysis of new opportunities. *J Viral Hepat.* 2018;25(7):791–801. doi:10.1111/jvh.12877

cancer hépatique. Suivant le modèle de prévision épidémiologique et les hypothèses retenues, 8200 cirrhoses et 8100 décès associés au VHC seraient ainsi évités à l'horizon 2030.

L'arrivée des nouveaux traitements de l'hépatite C s'est accompagnée d'une forte répercussion sur les dépenses de l'Assurance Maladie. Selon le Secrétaire d'État au Budget sous le gouvernement de Manuel Valls, le montant des dépenses brutes de remboursement par la collectivité s'est élevé à 1,2 milliards d'euros avant remises pour l'année 2014⁷⁹.

En 2014, les nouveaux AAD ont été à l'origine d'une augmentation de la consommation des médicaments rétrocedés de 83% entraînant une croissance de la consommation de médicaments en ville de 2,7% alors que celle-ci était en décroissance depuis l'année 2012. Selon un rapport de l'assurance maladie paru en février 2016⁷⁸, près de 50% des dépenses de rétrocession seraient dues à Solvadi[®], Olysio[®] et Daklinza[®]. L'augmentation de cette dépense est illustrée par la **figure 14**, montrant un pic de dépense en octobre 2014 et une stabilisation des dépenses sous le seuil des 100 millions d'euros à partir du dernier trimestre 2014, stabilisation concomitante à la baisse des prix des AAD par rapport à leurs prix en ATU (autorisation temporaire d'utilisation).

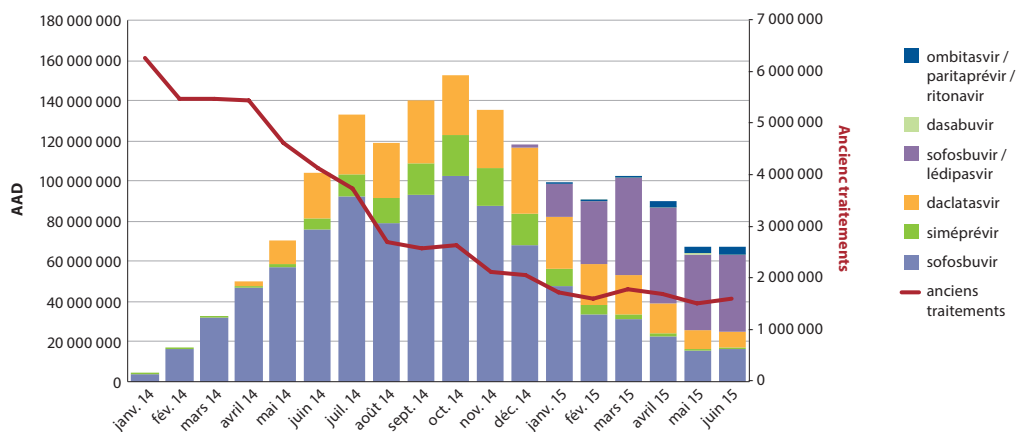
Cet impact budgétaire pour l'année 2014 s'explique par la combinaison de deux facteurs :

1. La sollicitation de prix élevés par les industriels
2. La taille de la population cible.

Les laboratoires exploitant ces nouveaux AAD ont en effet sollicité des prix très élevés en raison de l'obtention d'une guérison chez plus de 90% des patients atteints. Selon eux, *ces coûts sont à mettre en perspective avec les économies apportées par la guérison des patients et notamment les complications évitées, telle qu'une transplantation hépatique vue précédemment*⁷⁹. L'industriel justifie également ces niveaux de prix élevés par la courte durée de traitement qui varie de 12 à 24 semaines en fonction des sous-populations, contrairement à celles des traitements de pathologies chroniques comme le VIH qui sont prescrits sur plusieurs années.

⁷⁸ Points de repère n°44. Février 2016. Les antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l'hépatite C : retour sur 18 mois de prise en charge par l'assurance maladie. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_44_-_Antiviraux_a_action_directe_et_hepatite_C_-_corrige.pdf.pdf. Consulté le 6 décembre 2019.

⁷⁹ Gaëlle FLEITOUR. L'industrie pharmaceutique dénonce la « propagande mensongère » de Médecins du Monde. L'usine santé. Article publié le 13 juin 2016.



Note de lecture : en juin 2015, les montants remboursés au titre des anciens traitements de l'hépatite C ne représentent plus que 1,6 million d'euros ; alors que les traitements de type AAD représentent plus de 65 millions d'euros (majoritairement l'association fixe sofosbuvir / lédirapavir).

Champ : patients ayant eu au moins un remboursement d'AAD (sofosbuvir ou siméprévir ou daclatasvir ou sofosbuvir / lédirapavir ou ombitasvir / paritaprévir / ritonavir ou dasabuvir) identifié par code UCD ou par prix du traitement dans le cas où les codes UCD étaient manquants, entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 juin 2015, en date de délivrance, tous régimes, France métropolitaine

Figure 14 Évolution mensuelle des montants remboursés au titre des traitements de l'hépatite C de janvier 2014 à juin 2015, en euros

Issu de la base de données de consommation interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)

iv. Impact des prix des AAD sur l'accès aux soins

Cette augmentation des dépenses de l'assurance maladie envers les AAD a entraîné une diminution de l'accessibilité aux traitements, restriction qui s'est caractérisée par des conditions de prescription stricte⁸⁰.

En s'appuyant sur les recommandations de l'ANSM, l'Etat a :

- Limité la prescription d'AAD aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie, médecine interne et infectiologie exerçant en établissement de santé ;
- Conditionné l'initiation d'un traitement par un AAD à l'avis donné suite à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) réalisée dans un service expert de lutte contre les hépatites virales ;
- Limité la prise en charge aux « formes graves » de la maladie : stade de fibrose hépatique F2 sévère, F3 ou F4 ; et quel que soit le stade de fibrose hépatique pour les patients co-infectés par le VIH, atteints de cryoglobulinémie mixte (II et III) systémique et symptomatique, ou de lymphome B
- Limité l'inscription des AAD sur la liste agréée à l'usage des collectivités et sur la liste de « rétrocession ».

⁸⁰ Circulaire ministérielle du 29 décembre 2019

L'arrivée d'Harvoni®, de Viekirax®, et d'Exviera® en 2015 ainsi que le Epclusa®, Maviret®, Zepater®, Vosevi® en 2016/2017 ont permis de diminuer les coûts de traitement des médicaments. En fonction des associations prescrites, une baisse des prix des cures de 25 à 35% par rapport aux stratégies Solvadi® à Daklinza® ou Olysio® a été observée.

Cette diminution des prix, passant de 41 000 € à 28 700€ pour le Solvadi, a été permise suite à une négociation entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le laboratoire Gilead dans le but d'élargir l'accès aux traitements à tous les patients, autrement dit, d'élargir le traitement à l'ensemble des patients atteints d'une infection aux virus de l'hépatite C chronique quelle que soit l'atteinte hépatique⁸¹. Le coût de ce traitement est pris en charge par la sécurité sociale.

Le coût élevé des traitements contre le VHC a empêché leur utilisation généralisée, conduisant à des conditions de prescription restrictives dans de nombreux pays et notamment en France jusqu'au 31 mars 2017. Les AAD sont accessibles à toutes les personnes vivant en France et/ou infectées par le VHC depuis 2 ans (d'abord via une autorisation temporaire d'utilisation puis via une autorisation de mise sur le marché), quel que soit le stade de fibrose hépatique.

On peut ainsi affirmer que le coût des anti-viraux à action directe ne représente plus un frein à l'accès aux soins des patients.

⁸¹ Ministère des affaires sociales et de la santé. Communiqué de presse. « *Accès universel aux traitements innovants contre l'hépatite C : Après avoir permis l'accès de tous les malades aux traitements, Marisol TOURAINE obtient une baisse de prix importante* », Paris le 31 mars 2017

v. Facteurs explicatifs de la difficulté d'accès aux traitements du VHC

Malgré l'universalité du traitement du VHC à tous les patients, il reste des facteurs qui entravent la mise à disposition du traitement à tous les patients. L'enquête ICONÉ⁸² (InterCoreVIH Nord-Est) vise à répondre à cette question en essayant d'identifier les raisons pour lesquelles certains patients dépistés comme porteurs du VHC accèdent aux traitements et d'autres non.

L'enquête a été réalisée dans le nord-est de la France sur une cohorte de 10 087 patients infectés par le VIH, qui ont tous été dépistés pour le VHC. 1041 de ces patients étaient séropositifs pour le VHC et sur les 742 qui n'ont pas éliminé le VHC spontanément, 308 ont été traités avec succès par une bithérapie standard antérieure (interféron pégylé et ribavirine). Parmi les 434 patients qui auraient dû recevoir de nouveaux AAD, 235 (54,1%) avaient déjà été traités ou étaient sous AAD à l'époque, alors que 199 (45,9%) ne l'ont pas été. Les raisons pour lesquelles les patients n'ont pas reçu de traitement, évaluées à l'aide d'un questionnaire standardisé chez 183 patients, sont rapportées dans la **figure 15**.

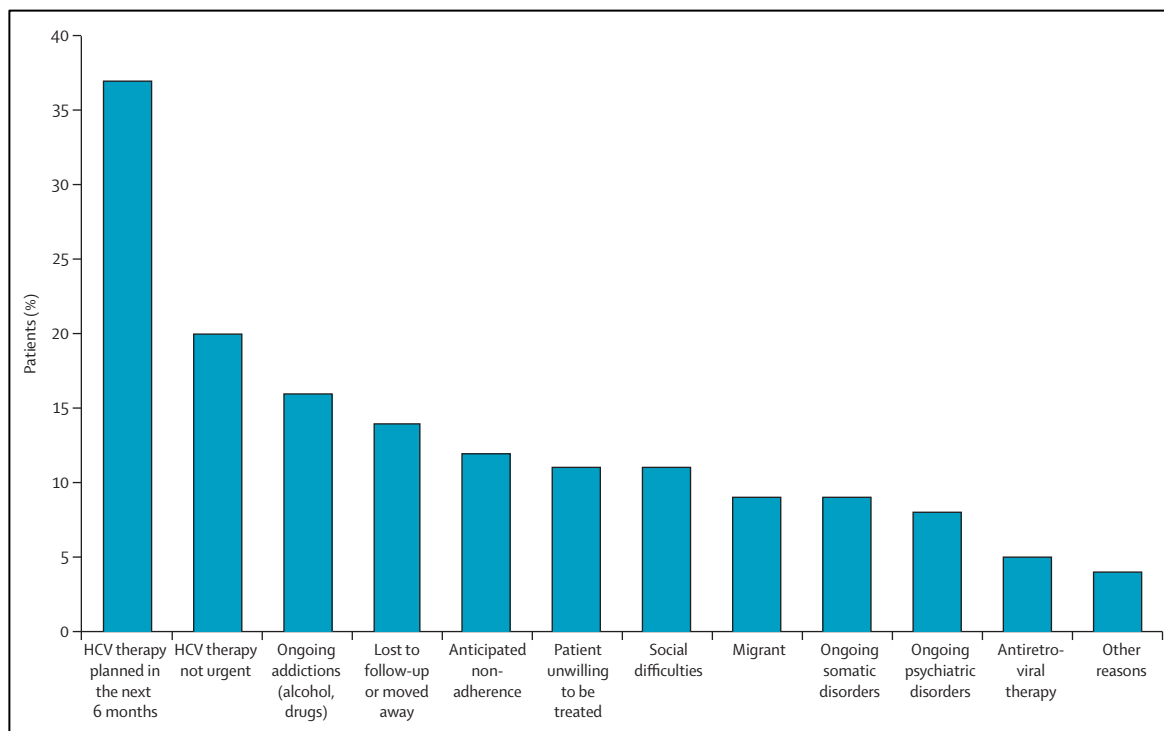


Figure 15 Principales raisons pour lesquelles les patients n'acceptent pas de traitement anti-VHC. Enquête InterCorevih Nord-Est (ICONÉ)⁸⁴

⁸² Piroth L, Rabaud C, Rey D, et al. Hepatitis C: the path towards effective universal therapy. Lancet. 2016;388(10049):1051–1052. doi:10.1016/S0140-6736(16)31540-9

L'étude révèle que plus de la moitié des patients avaient été traités efficacement avec des AAD. En revanche, un quart des patients, pourtant éligible, n'étaient pas traités ; les médecins spécialistes avaient estimé que le traitement par AAD n'était pas urgent pour 41% des patients. Les dépendances restent des obstacles au traitement, et le fait que 11% des patients ne souhaitent pas être traités peut refléter une pénurie d'informations ou la crainte de perdre les allocations sociales associées à la maladie chronique à VHC, augmentant ainsi les difficultés sociales, principal obstacle au traitement.

Bien que le dépistage du VHC ne soit pas une préoccupation chez les personnes vivant avec le VHC, il subsiste un écart entre l'accès universel et un traitement efficace universel, en partie dû à la différence entre le besoin de traitement et l'urgence ou la possibilité de le faire, et les considérations économiques sous-jacentes. La réduction du coût des AAD, l'éducation thérapeutique, le soutien social, une attitude différente à l'égard des addictions et des politiques de santé cohérentes à l'égard des populations défavorisées pourrait contribuer à augmenter le taux de traitement, réduire la charge virale et contribuer à l'éradication des épidémies⁸³.

vi. Le parcours simplifié dans la prise en charge du VHC

En mars 2019, la HAS élabore une recommandation relative à la prise en charge simplifiée de l'hépatite C chez l'adulte. Concrètement, tous les médecins, et notamment les généralistes, peuvent désormais prescrire aux patients atteints d'hépatite C chronique deux antiviraux jusque-là réservés aux spécialistes. Il s'agit d'une mesure phare du plan priorité prévention 2018-2022. Cette mesure rend possible la prise en charge en ambulatoire d'une partie des patients infectés par le VHC. Les acteurs de santé de ville sont désormais impliqués dans la prise en charge du VHC.

⁸³ WPan S., Li D., Carpiano R., Spittal P, Hepatitis C : the path towards effective universal therapy, the Lancet, Vol 388, September 10, 2016

b. Problématique n°2 : Une maladie difficile à dépister

Comme décrit dans la première partie, les conséquences d'une infection au virus de l'hépatite C apparaissent après plusieurs années. C'est tout l'enjeu de l'éradication de l'hépatite C en France : estimer le nombre de personnes non diagnostiquées pour une infection chronique latente.

i. État des lieux du dépistage du VHC : le rapport Santé Publique France

Selon Santé Publique France, l'hépatite C est insuffisamment dépistée car elle est souvent asymptomatique pendant de nombreuses années.

Malgré une activité de dépistage importante et en constante augmentation depuis le début des années 2000⁸⁴, conséquence des différents plans successifs de lutte contre l'hépatite C, l'efficacité du dépistage de l'hépatite C reste perfectible. Seules 57% des personnes infectées chroniques connaissent leur statut infectieux en 2004. En outre, 12% des personnes infectées présentaient, au moment du diagnostic, un stade avancé de la maladie à la fin des années 2000⁸⁵.

C'est sur ce constat que Santé Publique France, dans son bulletin épidémiologique de juin 2015, a publié un article afin d'évaluer le nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en France, en prenant comme période de référence l'année 2014⁸⁶ et en comparant avec des données de 2004.

Ainsi, on estime en 2014 que le nombre de personnes non diagnostiquées serait de 74 102 contre 100 866 en 2004. La proportion non diagnostiquée, estimée à 43% en 2004, variait fortement selon l'âge et le sexe. Parmi les 18-59 ans, les femmes étaient plus souvent diagnostiquées que les hommes, probablement du fait d'un dépistage de l'hépatite C concomitant aux dépistages prénataux obligatoires du VIH et du virus de l'hépatite B. Si moins d'un quart des 40-59 ans n'étaient pas diagnostiqués, cette proportion atteignait près de 75% pour les 60-80 ans, qui représentaient ainsi la majorité des personnes non diagnostiquées en 2004.

⁸⁴ Brouard C, Leon L, Pioche C, Bousquet V, Semaille C, Larsen C. Dépistage des hépatites B et C en France en 2010, enquête LaboHep 2010. Bull Epidémiol Hebd. 2013;(19):205-9.

⁸⁵ Brouard C, Delarocque-Astagneau E, Meffre C, Pioche C, Silvain C, Larsen C, *et al.* Évolution du dépistage de l'hépatite C en France à partir des systèmes de surveillance Rena-VHC et des pôles de référence, 2000-2007. BHE 20-21. 2009.

⁸⁶ Brouard C., Le Start Y., Larsen C., Jauffret-Roustide M. Lot F., Pillonel J., *Estimation du nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en France en 2014. Implications pour des recommandations de dépistage élargi*, BEH 19-20, 2 juin 2015, Santé Publique France

La plupart des personnes de 60-80ans non diagnostiquées ont probablement été infectées de nombreuses années auparavant, en partie par transfusion sanguine (avant la mise en place du dépistage systématique des dons de sang pour les anticorps anti-VHC en 1992) et ne se considéraient pas comme à risque envers le VHC. Près d'un tiers de personnes non diagnostiquées en 2004 rapportaient ainsi des antécédents de transfusion avant 1992, mais cette proportion est probablement plus élevée car les antécédents de transfusion peuvent être méconnus du médecin et/ou du patient lui-même ; on parle de biais de mémorisation.

L'actualisation des données en 2014 par une étude épidémiologique de Santé Publique France a permis de mettre en évidence une diminution du nombre de cas non diagnostiqués depuis 2004 estimée à -27%. Cette diminution pourrait s'expliquer par le fait que le nombre de personnes de 60-80 ans non diagnostiquées du fait de leur décès ou parce qu'elles avaient dépassé 80ans en 2004 et 2014. Ceci a entraîné une modification du profil des non-diagnostiqués, les hommes de 18-59 ans représentant près de la moitié d'entre eux en 2014. Les données sont rassemblées au sein des **Figure 16 et 17**, issues du bulletin épidémiologique hebdomadaire à l'origine de l'étude.

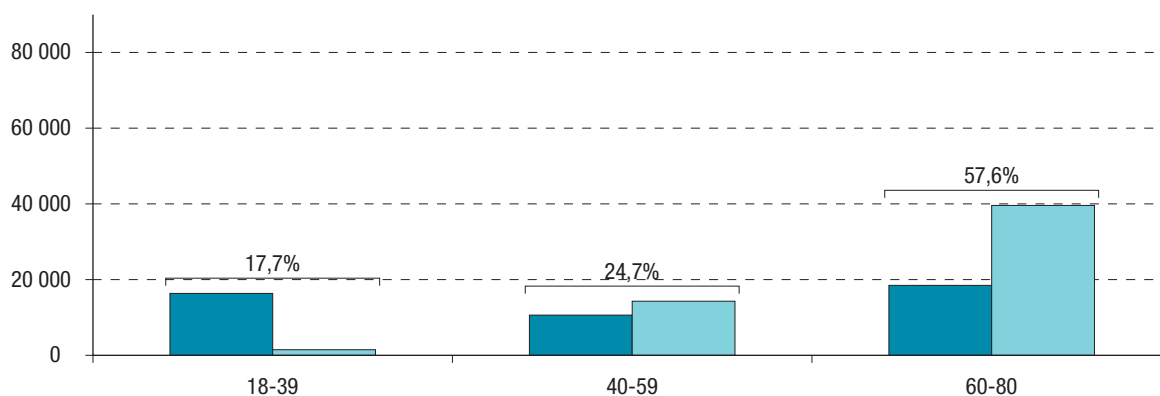


Figure 16 Nombre estimé de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en 2004 en fonction de l'âge en 2014

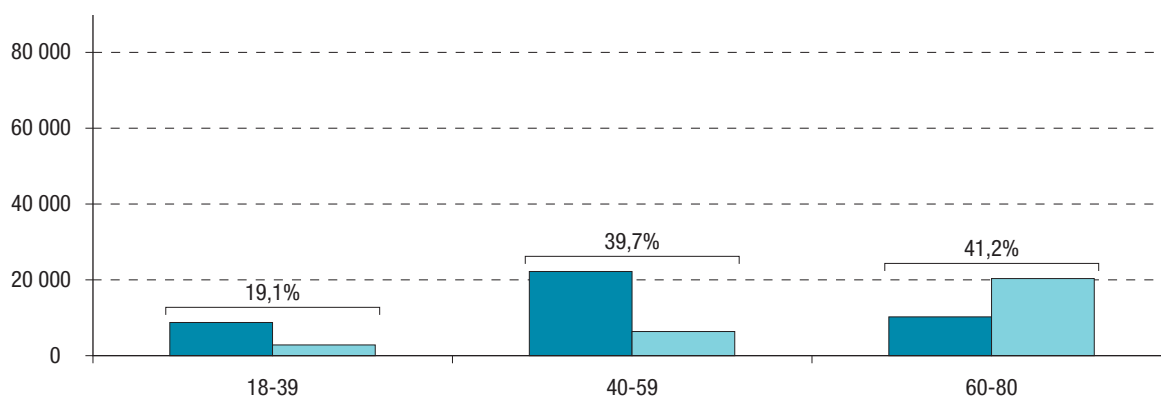


Figure 17 Nombre estimé de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en 2014 en fonction de l'âge en 2014

Ainsi, ces résultats concourent à proposer au moins une fois au cours de la vie un dépistage simultané du VHC aux hommes de 18-59 ans indépendamment de la présence d'expositions à risque, en complément du dépistage ciblé.

ii. Vers un dépistage plus large : les préconisations du Rapport Dhumeaux*

Le dépistage ciblé de l'hépatite C chez les personnes qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque est recommandé en France depuis de nombreuses années. Cependant, comme le décrit l'étude de santé publique France, cette stratégie n'a pas suffi pour dépister l'ensemble des sujets infectés.

Par ailleurs, du fait de la prévalence relativement faible en population générale de l'hépatite C, l'expérience de cette affection par le médecin généraliste est souvent réduite. En effet, un médecin généraliste ne suit en moyenne que trois patients infectés par le VHC sur une file active de 800 patients en moyenne. La recherche de facteurs de risque d'infection par le VHC par le médecin généraliste peut être mise en défaut : soit par un manque de temps, soit par la difficulté à aborder certains aspects de la maladie avec le patient. Ces difficultés peuvent également concerner les patients eux-mêmes qui peuvent méconnaître les facteurs de risque, ne pas se sentir concernés ou peuvent avoir oublié ou refoulé certaines pratiques à risque (en particulier lorsque ces pratiques ont été ponctuelles). Certains patients peuvent éprouver des réticences à évoquer avec leur médecin traitant (parfois de famille), certaines pratiques à risque, notamment des pratiques d'usage de drogues ou des comportements sexuels à risque. Afin d'accroître la prise de conscience générale, une information par des affiches et des dépliants a été développée, dont la **Figure 14** fait référence.

**Le rapport Dhumeaux, datant de 2016, fait référence dans la prise en charge thérapeutique et le suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C en France. Il s'agit d'un rapport de recommandations demandé par la ministre des affaires sociales et de la santé de l'époque, Mme Marisol Touraine dans la perspective d'un accès universel au traitement de l'hépatite C. Dans cet objectif, l'ANRS et le CNS ont eu en particulier pour mission de définir des recommandations pour que les publics les plus vulnérables ou éloignés des systèmes de santé puissent bénéficier d'une prise en charge thérapeutique de leur hépatite C ainsi que de déterminer l'évolution du rôle des réunions de concertation pluridisciplinaire.*

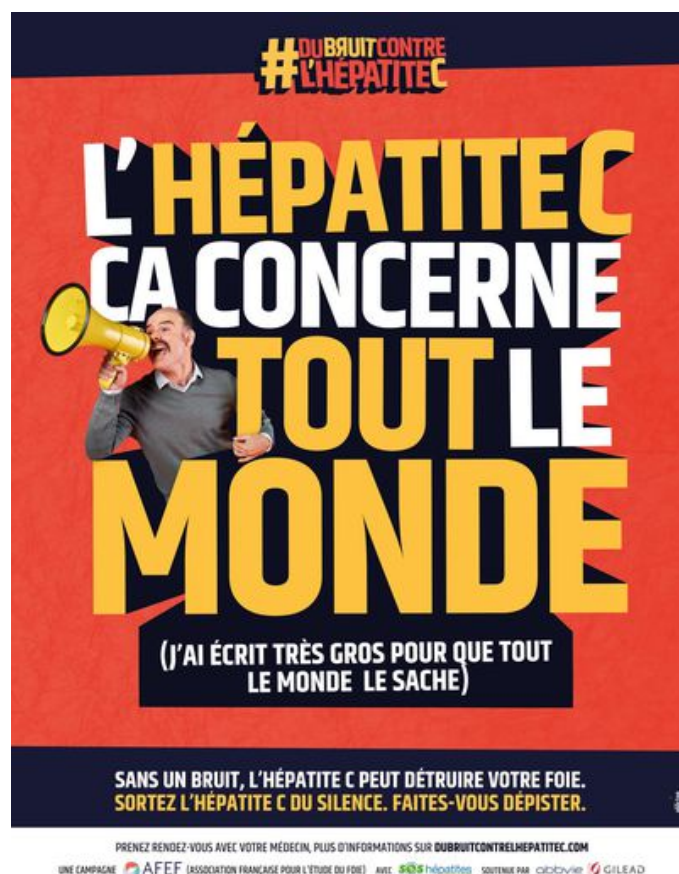


Figure 18 Image de campagne de sensibilisation contre l'hépatite, « Du bruit pour l'hépatite C » menée par l'AFEF en 2018

Tout comme Santé Publique France, le rapport Dhumeaux préconise d'élargir la proposition de dépistage systématique à tous les adultes quel que soit leur sexe. Cette recommandation repose sur une analyse récente, qui, tenant compte de l'efficacité et la tolérance des traitements actuels anti-VHC et en considérant la possibilité de traiter quel que soit le stade de fibrose, a montré que le dépistage des adultes en population générale était plus efficace que le dépistage des hommes uniquement et qu'il était coût-efficace⁸⁷. En effet, le ratio coût efficacité d'une stratégie de dépistage est fortement lié au stade de la maladie au moment de l'initiation du traitement. Ainsi, le dépistage des adultes en population générale apparaît particulièrement coût-efficace si le traitement anti-VHC est débuté à un stade précoce de l'infection et il ne l'est plus si le traitement est débuté à des stades avancés de fibrose : >F2. Cette efficacité serait en outre supérieure en prenant en compte la réduction consécutive du risque de transmission du VHC à d'autres personnes.

⁸⁷ Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol.* 2018;69(4):785–792. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.027

Ces constatations vont dans le sens du décret ministériel qui autorise la prescription des AAD à l'ensemble des patients atteints du VHC, quel que soit le stade de fibrose.

De plus, le rapport Dhumeaux avance comme argument que le dépistage universel pourrait être assuré par les médecins généralistes et les structures intervenant dans les actions de dépistage de premier recours : centres d'examen de santé, centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD), centres de planning familial, centres d'accueil des migrants, centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), centre d'accueil et d'accompagnement à la prévention des risques pour les usagers de drogues (CAARUD), voire service d'urgence.

Enfin, il propose un dépistage associant VHC, VHB, et VIH afin de contribuer au développement de la politique de dépistage en France pour 3 raisons :

- Les infections VHC, VIH, VHB ont des similitudes épidémiologiques
- Le développement des techniques va permettre de proposer l'utilisation de tests rapides d'orientation diagnostique combinés
- Le dépistage combiné permettra de faciliter l'organisation du dépistage à destination des populations à risque éloignées des structures de soins et notamment en milieu médico-social et associatif.

c. **Problématique n°3 : Le risque de recontamination des patients traités**

i. État des lieux du risque de réinfection

A la différence d'une rechute, qui est la reprise de l'infection virale qui n'a pas été guérie par le traitement, la recontamination est une nouvelle infection par le VHC, liée à la poursuite ou à la reprise des pratiques à risques, alors que l'infection précédente a été complètement éliminée par le traitement. Cette réinfection est rendue possible par le fait qu'il n'existe pas un mais des virus de l'hépatite comme vu en première partie.

Le taux de réinfection varie en effet entre 7,8 et 15,2/100 personnes-années^{89*}. Il semble particulièrement important chez les hommes ayant des relations avec des hommes (HSH). Des méta-analyses d'études internationales ont montré que l'incidence globale de réinfection est de 1,34 à 12/100 personnes-années⁸⁸, avec un taux de 15 % à 5 ans, voire de 16 à 21% à 3 ans dans certaines capitales européennes.

Le taux de réinfection après le traitement efficace d'un premier épisode est ainsi 20 fois plus important que les taux d'infection initiaux. Le taux de réinfection chez les personnes usagères de drogues par voie intraveineuse semble plus faible (1,2/100 personnes-années en Espagne)⁸⁹. Il tend à diminuer ces dernières années, notamment en Suisse, probablement du fait des mesures de prévention, de dépistage plus rapide et élargi, et de l'amélioration de l'accès au traitement anti-VHC et de son efficacité⁹⁰. Le risque de réinfection est là encore lié à la persistance de pratiques à risque.

De ce fait, renforcer les messages de prévention et d'alerte sur les dangers de l'usage de drogues (et notamment du chemsex) semble être nécessaire, parallèlement au traitement d'un premier épisode d'hépatite C chronique.

***La notion de « personnes.temps »** correspond à l'addition du temps écoulé entre le début de l'étude et la fin du suivi pour chaque participant. Il permet de prendre en compte le fait que pour une personne suivie pendant une longue période, il est plus probable de détecter l'événement que pour une personne faisant une brève apparition. Par exemple, une personne suivie pendant une année compte 1 personne.année. Une personne suivie pendant 3 ans et 6 mois compte 3,5 personne.année

⁸⁸ Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2015;29(17):2335-45.

⁸⁹ Pineda JA, Nunez-Torres R, Tellez F et al. Hepatitis C virus reinfection after sustained virological response in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect* 2015;71(5):571-7.

⁹⁰ Wandeler G, Schlauri M, Jaquier ME et al. Incident hepatitis C virus infections in the Swiss HIV cohort study: changes in treatment uptake and outcomes between 1991 and 2013. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(1):ofv026

Enfin, et à la différence du VIH, il n’y a actuellement aucune recommandation en faveur d’une prophylaxie pré- et post-exposition à un risque de transmission du VHC. Il convient de traiter une recontamination au VHC avérée comme toute hépatite C chronique, pour contribuer à casser la chaîne de transmission, tout en renouvelant les mesures de prévention et de dépistage.

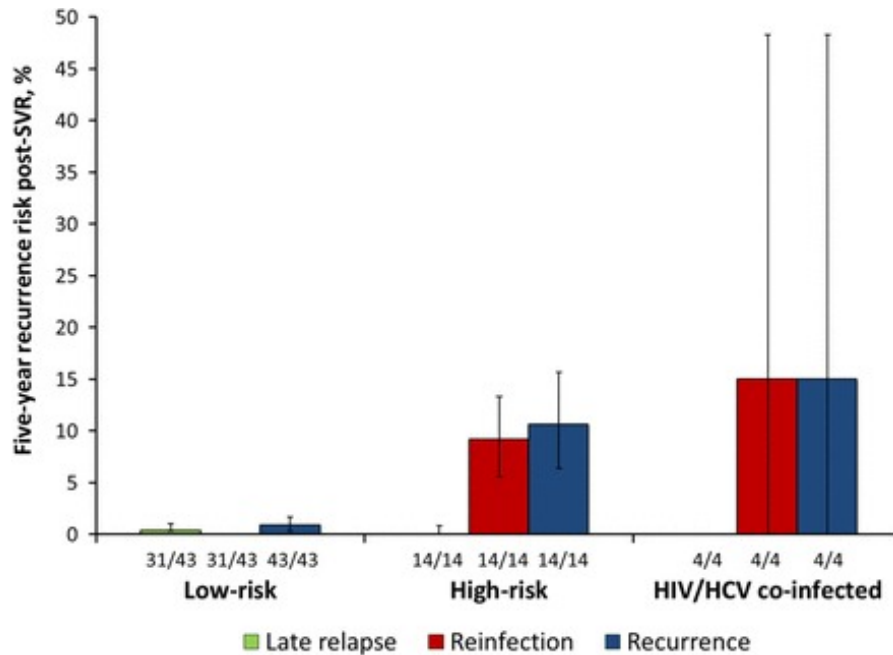


Figure 19 : risque sur 5 ans d’une recontamination au virus de l’hépatite C après une réponse virologique prolongée (RSV), par groupe de risque (High-risk correspond principalement aux UDIs et aux prisonniers). Le graphique issu d’une méta-analyse indique le nombre d’études incluses pour obtenir chaque estimation⁹¹

⁹¹ Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(6):683–694. doi:10.1093/cid/civ948

ii. Prévention des risques de recontamination

La faible incidence de recontamination dans les populations à risque peut s'expliquer par l'impact des programmes d'échange de seringues et l'impact des traitements substitutifs aux opiacés sur les populations UDIV.

Cet impact a déjà fait l'objet d'une évaluation dont les résultats sont retranscrits dans la revue ADDICTION. L'article s'intitule *Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis*⁹².

Il s'agit d'une analyse systématique Cochrane et une méta-analyse d'études non publiées et publiées dont les principaux résultats sont reportés au sein de la **figure 20**. L'objectif principal était d'évaluer l'impact des programmes d'échange de seringue avec et sans traitement substitutif aux opiacés (TSO) sur l'incidence de l'infection à VHC chez les utilisateurs de drogues injectables.

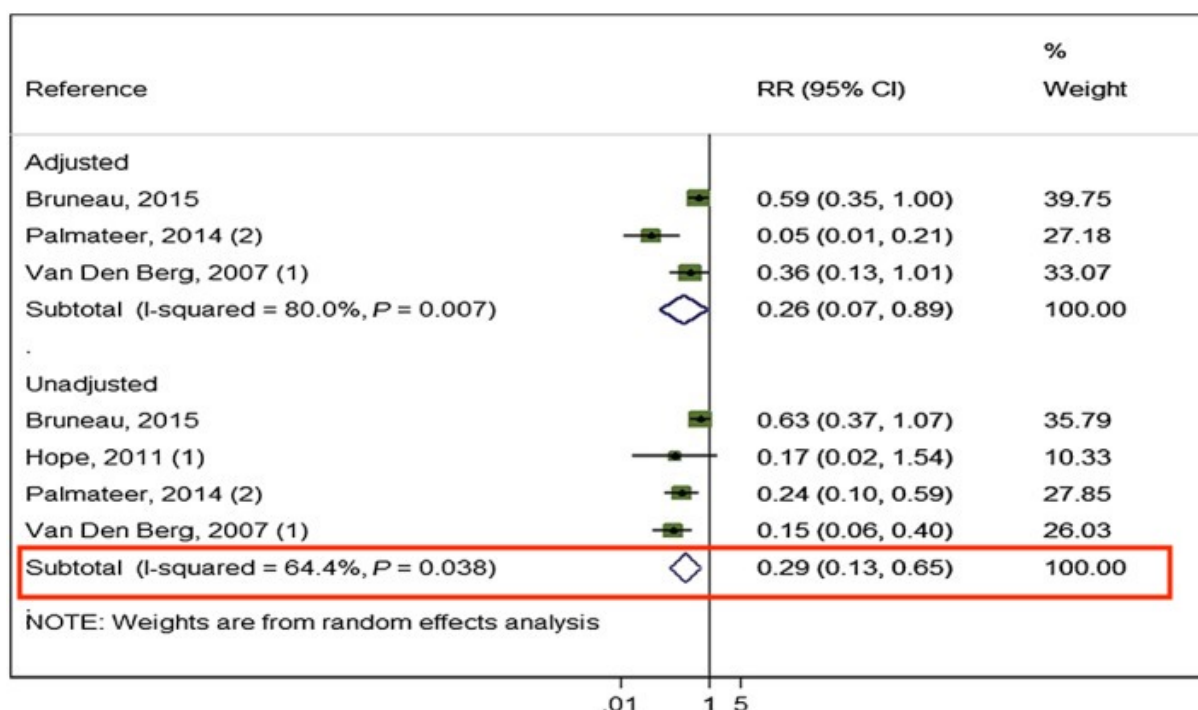


Figure 20 Impact de la thérapie de substitution aux opioïdes (TSO) combiné à des programmes de couverture des aiguilles et des seringues à grande couverture (NSP). Le risque relatif (RR) est significativement inférieur à 1. La combinaison des deux programmes de prévention (TSO + Programme d'échange de seringues) est donc un facteur protecteur au risque d'infection ou de réinfection du VHC⁹⁴.

⁹² Platt L., Minozzi S., Reed J., Vickerman P., Hagan H., *Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis*, *Addiction*, volume 113, issue 3, mars 2018

Pour résumer, les auteurs mettent en évidence que l'association entre la mise en place d'un programme d'échanges de seringues efficace combiné à la mise en place d'un TSO serait un facteur hautement protecteur (70% de réduction d'infections à l'hépatite).

Comme le montre **la figure 21**, la France a déjà en place une politique efficace en termes de programme d'échange de seringues et de mise à disposition de TSO. L'objectif est donc de concourir à ce que les utilisateurs de drogues injectables utilisent ce système.

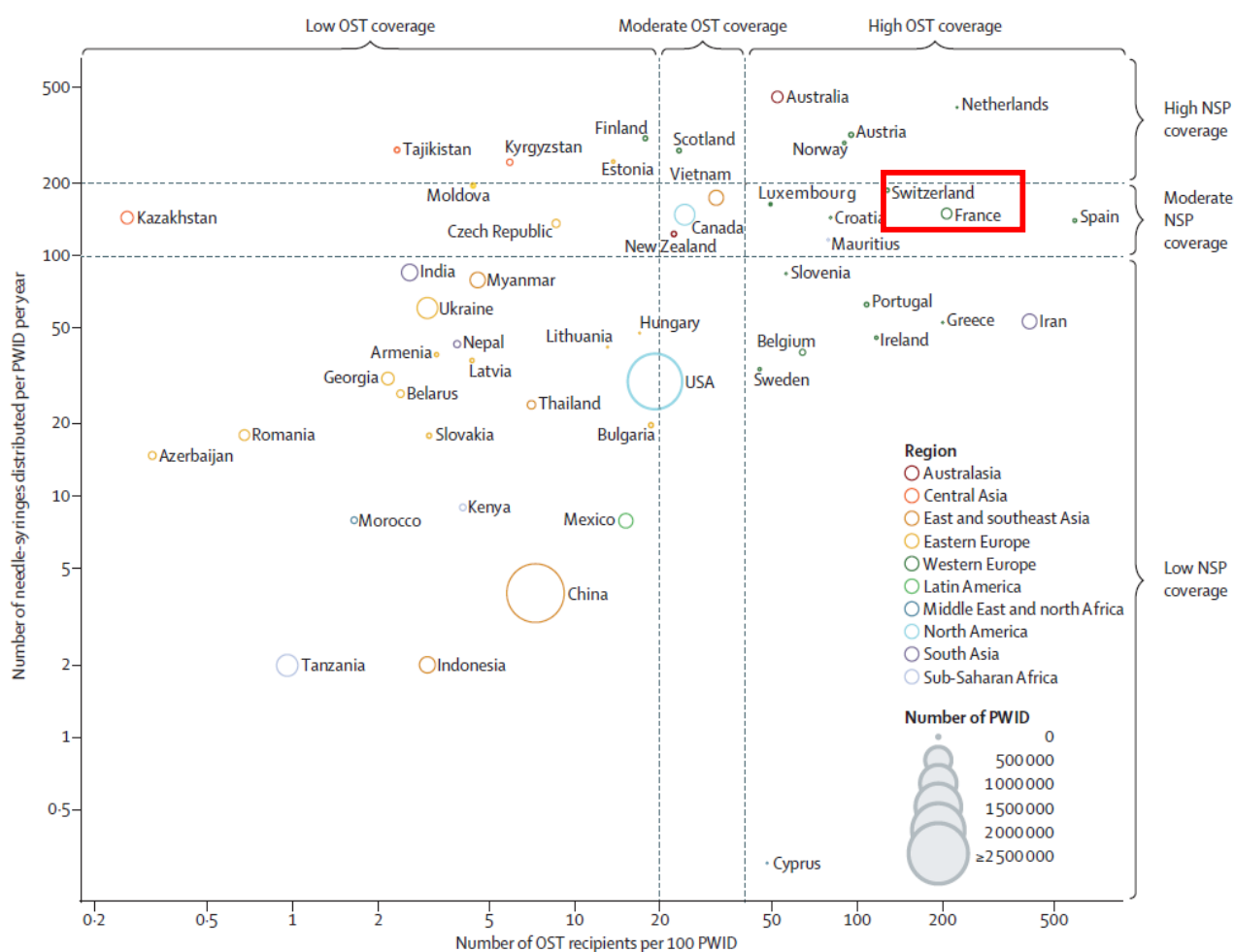


Figure 21 couverture combinée des programmes d'aiguilles et de seringues et du traitement de substitution aux opioïdes pour les utilisateurs de drogues injectables⁹²

D. CONCLUSION DE LA PARTIE II

L'arrivée de nouveaux traitements dirigés spécifiquement contre le virus de l'hépatite C, dotés d'une efficacité et d'une tolérance supérieures à tout autre traitement qui avait été mis sur le marché, donne l'espoir d'une éradication possible du virus du VHC. Mais le traitement ne se suffit pas à lui-même. Comme d'autres maladies aujourd'hui éteintes, éradiquer une maladie passe par une politique de santé efficace capable de rassembler les acteurs concernés et de comprendre les singularités du problème de santé. Les acteurs en question sont principalement l'OMS via un grand plan international, et le ministère de la santé en France. Le plan d'action repose principalement sur l'accessibilité du traitement de l'hépatite C, le dépistage de proximité des populations et le renforcement des actions de préventions des populations cibles.

La deuxième interrogation que pose le défi de l'éradication d'une maladie est : est-ce que ce plan est efficace ? Cette partie nous a permis de mettre en évidence trois principales problématiques : l'accès au traitement, la difficulté de dépister la maladie et le risque de recontamination des patients déjà traités. Répondre à ces problématiques permettrait sans doute, au vu des éléments avancés, de faire en sorte que l'objectif d'éradication de l'hépatite C devienne un objectif réaliste. L'enjeu est donc de comprendre comment répondre à ces problématiques et, de s'interroger sur la place du pharmacien d'officine.

PARTIE III : DISCUSSION SUR LA PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE L'HÉPATITE C EN FRANCE

L'objectif de cette partie est de comprendre la place du pharmacien d'officine dans l'objectif d'éradication de l'hépatite C en France, et de promouvoir son rôle face aux problématiques mises en lumière dans la partie II.

Malgré sa place centrale dans la délivrance des médicaments AAD, il reste un acteur peu cité dans les recommandations.

A. PLACE DU PHARMACIEN DANS LE DÉPISTAGE DE L'HÉPATITE C

a. Les atouts du pharmacien d'officine

Si on se réfère au Code de la santé publique, l'article 4235-2 précise que le pharmacien « *doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale* ». L'éducation pour la santé est donc une obligation déontologique pour le pharmacien. De plus, l'article L.5125-1-1 a défini les missions des pharmaciens d'officine. Il mentionne notamment que ces derniers « *contribuent aux soins de premier recours* », parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage en font partie, et « *peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients* ». En outre, le décret n°2018-841 du 3 octobre 2018 codifié aux articles R.5125-33-6 et suivant du Code de la santé publique précise les conseils et les prestations pouvant être proposés par les pharmaciens officinaux dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes, dont :

- La mise en place d'actions de prévention et de promotion de la santé parmi les domaines d'action prioritaires de la stratégie nationale de santé ;
- La participation au dépistage des maladies infectieuses et non transmissibles ;
- La réalisation d'actions de suivi et d'accompagnement pharmaceutique.

Ces articles juridiques confirment que les pharmaciens ont un rôle à jouer dans la lutte contre l'hépatite C en tant qu'acteur de santé publique.

Les pharmaciens disposent de nombreux atouts pour intervenir dans l'éducation pour la santé et dans la réalisation d'actions de dépistage.

i. Accessibilité et disponibilité

Les pharmaciens sont présents sur l'ensemble du territoire avec plus de 22000 officines. De longues plages horaires permettent une accessibilité, une disponibilité efficace et des contacts fréquents avec le public. De plus, le pharmacien a la capacité de déléguer une partie de ses tâches (préparateur, pharmacien adjoint), permettant de se consacrer à des tâches administratives telles que l'élaboration d'une campagne de dépistage.

Il bénéficie de plus en plus de structures permettant d'encadrer des programmes de dépistage ou d'action de santé publique en ambulatoire. On peut citer à titre d'exemple le développement des maisons de santé regroupant des médecins, pharmaciens, infirmières, diététiciennes, dentistes...

De plus, l'Ordre National des Pharmaciens dans son rapport sur la démographie des pharmaciens publié le 1^{er} janvier 2019 a recensé en moyenne 32,4 officines pour 100 000 habitants. Le maillage territorial est qualifié « *d'équilibré et harmonieux* ». L'ensemble de ces éléments concourent à augmenter l'accessibilité du pharmacien.

ii. Relation de confiance

La connaissance globale du patient, de son contexte familial et socioprofessionnel, le contact avec l'entourage, l'historique médicamenteux permettent d'instaurer une relation de confiance avec le patient.

Le pharmacien bénéficie d'une certaine crédibilité avec le public en tant que professionnel de santé si on se réfère à l'enquête *vision critical* de novembre 2009 « *image et attachement des français à la profession de pharmacien* »

De plus, le pharmacien est formé à la qualité, un atout pour formuler des plans d'actions dans une logique de prévention, d'amélioration ou pour l'évaluation d'un programme de dépistage

Le pharmacien est vu de plus en plus comme un professionnel de santé à part entière grâce à l'octroi de nouvelles missions de santé publique (Bilan partagé de médication, vaccination, entretien thérapeutique AOD, AVK, Asthme).

De plus, dans une étude américaine⁹³ parue dans *Journal Of Pharmacy Technology*, le pharmacien est vu comme un acteur ayant une position privilégiée pour interagir avec les patients et jouer un rôle élargi dans les soins de premiers recours et le dépistage du VHC. Les auteurs rappellent également la nécessité de travailler en collaboration avec les autres acteurs de santé via la mise en place de protocole pour l'orientation des patients⁹⁴.

b. Contexte politique et réglementation des TROD en officine

Au vu des atouts des pharmaciens et de la nécessité d'un dépistage plus large du VHC, la mise en place d'un Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) à l'officine pourrait être une proposition intéressante et efficiente. L'idée est d'identifier des expérimentations qui sont déjà mises en place en France, d'argumenter de la place des TROD au sein des officines et d'en conclure si les TROD à destination du VHC ont leur place ou non dans les officines.

i. Recommandation de la HAS

En mai 2014, la HAS a émis une recommandation intitulée « *place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C* ».

La HAS précise que : « *L'élargissement de l'utilisation des TROD aux professionnels de santé particulièrement impliqués et volontaires et exerçant dans des structures de proximité facilement accessibles et disposant d'un excellent maillage sur le territoire français peut également contribuer à renforcer l'offre de dépistage du VHC, en limitant les inégalités territoriales d'accès au dépistage, et sous réserve qu'ils présentent les garanties nécessaires et suffisantes définies dans les conditions d'utilisation des TROD, et notamment la garantie d'un espace de confidentialité. Ainsi, l'utilisation des TROD peut s'ouvrir aux pharmaciens, notamment ceux participant à des programmes d'échanges de seringues et/ou de délivrance de TSO, ou aux biologistes médicaux libéraux* ».

Cette recommandation laisse entendre que le pharmacien d'officine pourrait ainsi avoir un rôle dans le dépistage et l'orientation des patients atteints du VHC.

⁹³ D'Angelo RG, Klepser M, Woodfield R, Patel H. Hepatitis C Virus Screening: A Review of the OraQuick Hepatitis C Virus Rapid Antibody Test. *J Pharm Technol.* 2015;31(1):13–19. doi:10.1177/8755122514548228

⁹⁴ Heath D, Klepser M, Loftus S. Screening for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in community pharmacies: an emerging opportunity. *Michigan Pharmacists Association.* 2012;60(4):40-43.

ii. Le projet DEPIST'C PHARMA, un exemple concret

Le projet DEPIST'C PHARMA est un projet expérimental qui vise à donner la possibilité au pharmacien d'officine de pratiquer des TROD à destination de personnes à risque d'avoir contracté le VHC (antécédent de transfusion, usage de drogues par voie nasale ou parentérale, tatouages, incarcération, ect...).

Ce projet s'inscrit dans le cadre de l'article 51 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2018 qui autorise différents acteurs du système de santé à proposer des expérimentations novatrices⁹⁵.

Le projet est porté par le centre hospitalier de Perpignan (région Occitanie) dans le cadre d'une expérimentation intitulée : « *simplification du parcours de soins hépatite C dans les populations à risque* ».

L'objectif de l'expérimentation est de proposer un dépistage de proximité de l'hépatite C à l'aide de TROD en pharmacies d'officine, à l'intention de personnes identifiées par un court questionnaire sur l'existence d'un ou plusieurs facteurs de risque : antécédents de transfusion, d'usage de drogues même unique par voie nasale ou parentérale, tatouages, incarcération etc...

Les personnes ayant un TROD positif seront prises en charge par l'Équipe Mobile Hépatites du CH de Perpignan, afin de réaliser, en une séance de 5h, le dépistage de confirmation, le bilan et l'initiation du traitement de l'hépatite C (session « *test to treat* »).

La zone d'expérimentation est celle du GHT Aude Pyrénées, soit une population de 500 000 habitants sur le département des Pyrénées-Orientales et le bassin de santé de Narbonne. Au sein de cette zone, l'expérimentation regroupe dix pharmacies volontaires, répondant à des contraintes de local adapté à la réception des patients, de circuit DASRI conforme et de formation spécifique.

L'Équipe Mobile Hépatique du CH de Perpignan réalise les séances « *test to treat* » incluant la réalisation des sérologies virales soit dans les pharmacies volontaires soit à l'hôpital, selon le souhait du patient.

L'expérimentation, commencée le 24 septembre 2019, est prévue pour durer 18 mois à partir de l'inclusion du premier patient : inclusions pendant 1 an avec pour objectif de réaliser dix TROD par semaine et par pharmacie pendant cinquante semaines soit un total de 5000 personnes potentiellement dépistées.

⁹⁵ Arrêté du 26 juin 2019 relatif à l'expérimentation de simplification du parcours de soins hépatite C dans les populations à risque (projet « DEPIST'C PHARMA »)

Parmi les 5000 personnes, sont attendues 500 personnes ayant un TROD positif et 300 patients ayant une indication de traitement antiviral.

L'évaluation cherchera notamment à répondre aux questions suivantes : le dispositif améliore-t-il le dépistage de l'hépatite C ? Le dispositif entraîne-t-il une prise en charge plus précoce et donc un meilleur traitement, une baisse des complications, des décès (en ce sens pourront être appréciés les critères d'efficacité et d'efficience) ? Est-ce qu'il existe ainsi une meilleure couverture territoriale du dépistage (c'est-à-dire un ajout aux structures existantes et non un remplacement) ? Est-ce que ce dispositif touche des profils de personnes dépistées différentes des personnes habituellement dépistées, en particulier des personnes d'habitude éloignées du dépistage classique ?

Pour ce faire l'évaluation reposera en particulier sur un volet qualitatif (entretiens patients, professionnels de santé...), ainsi qu'un volet quantitatif reposant essentiellement sur le suivi d'indicateurs recueillis dans le cadre de l'expérimentation (taux de positivité au TROD, nombre de patients ayant débuté le traitement antiviral ...).

A la date de soutenance de cette thèse, il est trop tôt pour énumérer des résultats préliminaires. En revanche, cette expérimentation illustre le fait que les professionnels de santé, et notamment les services de gastro-entérologie, commencent à s'interroger sur le rôle du pharmacien pour améliorer le dépistage de l'hépatite C.

iii. Un contexte politique favorable à la mise en place des TROD à l'officine

A partir de l'année 2020⁹⁶, les pharmaciens seront autorisés et rémunérés pour proposer des tests de diagnostic de l'angine, que ce test soit réalisé à l'initiative du pharmacien ou qu'il soit prescrit par un médecin. Ce nouveau service marque une nouvelle étape dans le développement des services pharmaceutique ; services qui seront prochainement financés par l'Assurance Maladie. Cela montre également la volonté des pouvoirs publics de renforcer le rôle du pharmacien en tant qu'un acteur de santé publique à part entière, qui, dans le cas des tests de diagnostic de l'angine, permet de limiter le recours non justifié aux antibiotiques.

⁹⁶ Avenant 18 de la convention pharmaceutique relatif aux tests rapides d'orientation diagnostique de l'angine

Une étude⁹⁷ publiée dans la revue *Santé Publique* du CAIRN intitulée « *Dépistage du cancer colorectal en officine en Corse : un appui à la prévention en médecine générale* » apporte une preuve supplémentaire que la mise en place de TROD à l'officine pourrait être une solution efficace.

L'étude montre que la mise en place d'un dépistage du cancer colorectal accessible dans les pharmacies d'officine de Corse ont permis d'atteindre un taux de dépistage dépassant les 36% de la population cible. Comparativement, sur la période d'expérimentation, le taux de dépistage mesuré en routine via la remise du test par le médecin généraliste était de 3,7 fois moins élevé, et égal à 9,7%.

Ce projet s'adresse aux personnes en bonne santé qui ne vont jamais ou rarement chez le médecin, ou qui considèrent comme un obstacle la nécessité de se rendre chez son médecin traitant pour récupérer un kit spécifique afin de pouvoir réaliser un test de dépistage au domicile. Outre le public habituellement suivi par un médecin traitant, le projet s'intéresse également aux personnes qui n'en possèdent pas, que ce soit par choix ou parce que leur insertion dans le tissu sanitaire fait défaut. Les auteurs de l'étude expliquent que les personnes non suivies et n'ayant pas de médecin référent ne seraient pas motivées.

Les auteurs confirment que le pharmacien formé aux domaines du médicament et de l'éducation à la santé est à la fois très présent sur le territoire et aussi plus accessible (échange plus spontané, sans prise de rendez-vous dans un espace différent du cabinet médical)⁹⁸. Ces 2 atouts sont des éléments essentiels pour mettre en place des actions de dépistages efficaces.

De plus, l'Ordre National des Pharmaciens est favorable à la mise en place de dépistages de l'hépatite C au sein des pharmacies d'officine. Dans son rapport publié en octobre 2018 intitulé « *Développer la prévention en France, 15 propositions pour renforcer le rôle des pharmaciens* », elle met clairement en avant, dans la proposition numéro neuf du rapport, sa volonté de « promouvoir l'implication des pharmaciens dans le dépistage précoce du VIH et des hépatites B et C ».

⁹⁷ Le Duff Franck, Grisoni Antoine, Filippi Christian *et al.*, « Dépistage du cancer colorectal en officine en Corse : un appui à la prévention en médecine générale », *Santé Publique*, 2019/3 (Vol. 31), p. 387-394. DOI : 10.3917/spub.193.0387. URL : <https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2019-3-page-387.htm>

⁹⁸ Académie nationale de pharmacie. Rapport prévention et promotion en santé place des pharmaciens et des biologistes médicaux. 2016. 60 p.

L'ordre national des pharmaciens énumère différentes actions concrètes qui permettraient de mettre en place des TROD au sein des pharmacies :

- *Mener une expérimentation afin de démontrer la pertinence de l'implications des pharmaciens dans le dépistage précoce du VIH et des hépatites B et C ;*
- *Mettre en place des entretiens formalisés et rémunérés pour la réalisation de ces TROD ;*
- *Proposer un protocole de dépistage VIH, VHB, VHC en officine, validé par la HAS ;*
- *Proposer aux pharmaciens une formation théorique (réalisation des TROD, accompagnement de la personne), éligible au DPC ;*
- *A terme, modifier l'arrêté du 1^{er} août 2016 relatif aux tests ne constituant pas un examen de biologie médicale intégrant les TROD VIH, VHC et VHB parmi les tests d'orientation diagnostique pouvant être réalisés par les pharmaciens d'officine ;*
- *Mettre gracieusement à la disposition des pharmaciens les TROD concernés sur le site de l'Assurance Maladie.*

Au 1^{er} janvier 2020, aucuns de ces différents leviers de la mise en place des TROD au sein des pharmacies n'ont été appliqués. Les résultats de l'expérimentation DEPIST'C Pharma sont donc très attendus.

iv. Intérêts des TROD au sein des pharmacies

De nombreuses études ont été menées sur la question des TROD en officine lorsque les TROD destinés à identifier les patients VIH positifs ont été disponibles en pharmacie. Certes, la pathologie est différente mais les objectifs, à l'époque de cette mise à disposition, étaient équivalents à ceux qui sont développés dans cette thèse, à savoir : l'augmentation de la capacité du système à dépister et la capacité du système à orienter les patients diagnostiqués.

Une étude bibliographique nous permet de mettre en avant 3 points essentiels sur l'avantage de mettre des TROD à disposition des pharmaciens :

- L'augmentation du recours au dépistage ;
- Se servir des TRODs comme moyen de prévention ;
- Limiter les sujets « perdus de vue ».

- Augmentation du recours au dépistage

Dans plusieurs études, l'utilisation de TROD contre le VIH est associée à une augmentation des taux de réalisation du dépistage en comparaison avec un test conventionnel.

Un essai randomisé effectué en 1999 avait déjà mis en avant que le taux de réalisation du test de dépistage était significativement plus élevé lorsqu'il s'agissait d'un TROD (16,2 % vs 12,4 % en cas de test conventionnel)⁹⁹.

Une autre étude comparait le nombre total de tests de dépistage réalisés au sein de 61 centres de dépistage anonyme dépendants du Département de la santé de l'État de New York avant et après introduction des TROD sur deux périodes identiques de 6 mois¹⁰⁰. Une augmentation de 36,9 % de l'activité de dépistage était constatée entre les deux périodes : les TROD représentaient 93,3 % des tests de dépistage effectués.

- Se servir des TRODs comme moyen de prévention

Dans le cas du VIH, on estime que 70 % des patients contaminés par voie sexuelle le sont par des personnes qui ne connaissent pas leur statut sérologique¹⁰¹. La HAS a avancé l'hypothèse que le dépistage, une fois généralisé et banalisé, pouvait constituer une forme de prévention. Les TROD appartiennent en effet à la « prévention combinée » associant différentes approches préventives : renforcement de l'utilisation des préservatifs qui « *restent le socle de la prévention* », généralisation du dépistage, et initiation rapide d'un traitement chez les patients infectés. Le dépistage est un point clé de cette nouvelle stratégie de prévention. On observe aujourd'hui un déplacement des mesures de prévention.

⁹⁹ F. Spielberg, B. M. Branson, G. M. Goldbaum, D. Lockhart, A. Kurth, A. Rossini, et R. W. Wood, « Choosing HIV Counseling and Testing Strategies for Outreach Settings: A Randomized Trial », *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999, vol. 38, n° 3, p. 348-355, mars 2005.

¹⁰⁰ M. San Antonio-Gaddy, A. Richardson-Moore, G. R. Burstein, D. R. Newman, B. M. Branson, et G. S. Birkhead, « Rapid HIV antibody testing in the New York State Anonymous HIV Counseling and Testing Program: experience from the field », *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999, vol. 43, n° 4, p. 446-450, déc. 2006

¹⁰¹ T. J. Coates, L. Richter, et C. Caceres, « Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better », *The Lancet*, vol. 372, n° 9639, p. 669–684, 2008.

- Limiter les sujets « perdus de vue »

L'effet le plus manifeste de l'utilisation des TROD concerne le taux de réception des résultats. Plusieurs études ont évalué l'intérêt des TROD sur ce sujet^{102,103}. Dans l'essai contrôlé randomisé le taux de réception des résultats du test était multiplié par 1,9 à 2,4 dans le groupe auquel était proposé un TROD avec conseils standard en une séance par rapport au groupe test conventionnel et conseils standard en 2 séances. Ce taux atteignait 91,8 % avec les TROD *versus* 68,6 % avec les tests conventionnels. Une autre démontre qu'avec un test traditionnel, 21 % des patients dépistés ne reviennent jamais chercher leur résultat. Par contre, quand le résultat positif a pu être annoncé grâce à un test rapide, 94 % des dépistés reviennent d'eux-mêmes et 3 % après avoir été recontactés. Les TROD représentent un facteur important dans l'amélioration de la connaissance de l'état sérologique des individus et constituent une stratégie intéressante dans des populations où les résultats ne sont pas transmis.

¹⁰² S. B. Lyss, B. M. Branson, K. A. Kroc, E. F. Couture, D. R. Newman, et R. A. Weinstein, « Detecting unsuspected HIV infection with a rapid whole-blood HIV test in an urban emergency department », *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999, vol. 44, n° 4, p. 435-442, 2007.

¹⁰³ A. Prost, C. J. Griffiths, J. Anderson, D. Wight, et G. J. Hart, « Feasibility and acceptability of offering rapid HIV tests to patients registering with primary care in London (UK): a pilot study », *Sex. Transm. Infect.*, vol. 85, n° 5, p. 326–329, 2009

v. Population ciblée par les TROD

Les recommandations en matière de population à cibler dans le cadre du dépistage du VHC développées en partie par le rapport Dhumeaux, rapport vu en seconde partie, et par l'Association française pour l'étude du foie (AFEF*) préconisent une extension du dépistage chez les hommes âgés de 18 à 60 ans et chez les femmes enceintes dès la première consultation prénatale¹⁰⁴.

Dans un rapport d'évaluation intitulé « *évaluation des stratégies de dépistage des personnes infectées par le virus de l'hépatite C* », la HAS apporte un éclairage sur les populations à cibler en évaluant l'efficacité des stratégies de dépistage. Ce rapport conclut que la stratégie de dépistage universel n'est pas efficace comparée à un dépistage ciblé sur les populations à risque. Cette conclusion est argumentée par le fait que le taux de recours au dépistage des individus à risque d'exposition au VHC reste faible et les réinfections après guérison dans certaines populations à risque est en augmentation. L'idée serait de se focaliser sur une « *intensification du dépistage de ces populations, notamment par des interventions comportant une incitation au dépistage intégrée à la prévention* ».

On entend par personne à risque¹⁰⁵ :

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

*L'AFEF est une association créée en novembre 1975 et reconnue d'utilité publique depuis 2005. Référence en matière de recommandations de prise en charge des maladies du foie, elle a pour but de favoriser le développement de l'hépatologie en France et dans les pays de langue française, mais aussi les échanges scientifiques entre hépatologues et chercheurs. Son conseil d'administration est composé de onze membres : cinq médecins cliniciens, deux chercheurs, un chirurgien, un anatomopathologiste, un représentant de l'Association nationale des hépato-gastroentérologues (Angh) et un représentant du Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie (Cregg). Elle compte environ 500 membres.

¹⁰⁴ Dhumeaux D, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Association française pour l'étude du foie, Ministère des affaires sociales et de la santé. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations. Paris : EDK;EDP Sciences; 2014. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf

¹⁰⁵ Haute Autorité de Santé. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.

B. PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS INFECTEES PAR LE VHC

Avec la mise en place d'un parcours simplifié de la prise thérapeutique des patients porteurs de l'hépatite C, les professionnels de santé ambulatoires voient leur rôle augmenté. Le pharmacien a une place centrale pour accompagner le patient lors de la première délivrance de médicaments AAD et assurer son suivi.

Plusieurs sociétés françaises se sont positionnées, notamment l'AFEF, en mars 2017, qui a placé le pharmacien comme un intervenant et un aidant dans la prise en charge pluridisciplinaire du patient. L'association souligne « *l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire notamment avec l'aide du pharmacien* ».

Le rapport Dhumeaux, dans sa 2^{ème} version en 2016, précise que « *le pharmacien a aussi un rôle dans le suivi du patient, notamment pour la recherche d'interactions médicamenteuses* ». Le rapport précise que le pharmacien peut jouer un rôle dans la prise en charge pluridisciplinaire avec une intervention en RCP : « *les RCP regroupent, autour d'un coordinateur, hépato-gastroentérologues, infectiologues, internistes, virologues, pharmaciens, professionnels de santé en charge de l'éducation thérapeutique* » ou encore en tant que personnel d'éducation thérapeutique : « *Ainsi, la place du personnel d'éducation thérapeutique (infirmière, pharmacien, psychologue, patient expert) est essentielle pour répondre aux questions du patient, et est complémentaire de la prise en charge médicales* ».

Finalement, les recommandations nationales placent le pharmacien comme spécialiste du médicament et garant des interactions médicamenteuses :

- Que ce soit en RCP
- En pluridisciplinaire pour intervenir en ETP.

Pourtant, comme il a été démontré dans d'autres pathologies, le pharmacien possède des compétences qui permettraient d'augmenter son rôle dans la prise en charge médicale :

- Assurer le suivi thérapeutique du patient ;
- Augmenter l'adhésion médicamenteuse (possibilité de voir les patients à chaque renouvellement d'ordonnance // le pharmacien est le professionnel de santé le plus vu par le patient pendant toute la durée du traitement) ;
- Réaliser des entretiens pharmaceutiques.

Il faut alors s'interroger sur les outils qui nous permettent de bien gérer la prise en charge médicale.

Le parti pris dans cette thèse est de placer le pharmacien comme un « *pharmacien clinicien* ». L'exercice de la pharmacie clinique représente un enjeu d'avenir car il s'inscrit dans la gestion des risques dans le contrat de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux. L'exercice de la pharmacie doit démontrer à la fois la valeur ajoutée dans la prévention de l'iatrogénèse, l'optimisation thérapeutique médicamenteuse mais aussi dans la recherche de l'efficacité avec des rapports coût/efficacité crédibles et pertinents.

Le pharmacien « *officinal clinicien* » doit intégrer en même temps les propriétés pharmacologiques des médicaments et la physiopathologie du patient. Il doit se situer professionnellement entre le corps médical et le corps infirmier, en respectant le territoire de chacun.

L'objectif est d'identifier les pratiques du pharmacien clinicien tout en le confrontant à la singularité de la prise en charge des patients atteints du VHC.

a. Le pharmacien et les interactions médicamenteuses

Au vu des potentielles interactions médicamenteuses pouvant avoir une incidence sur l'efficacité et/ou la tolérance des médicaments contre le VHC¹⁰⁶, les pharmaciens sont dans une position centrale pour identifier ces interactions et effectuer des interventions cliniques en conséquence. Les pharmaciens doivent effectuer un examen approfondi du profil du patient et s'assurer que le patient fournit une liste complète de tous ses médicaments actuels, y compris les médicaments sur ordonnance, en vente libre et compléments alimentaires, pour vérifier s'il existe des interactions susceptibles d'affecter l'efficacité du traitement ou entraîner une toxicité. Cette tâche critique est essentielle pour éviter les interactions médicamenteuses ou contre-indications potentielles. Par exemple, l'absorption de certains AAD, ledipasvir / sofosbuvir et sofosbuvir / velpatasvir, est diminuée par certains médicaments en vente libre tels que les inhibiteurs de la pompe à protons ou les antiacides ; de nombreux patients, banalisant l'utilisation de ces traitements, peuvent omettre de signaler ces interactions à leur médecin¹⁰⁷. Comme autre exemple, certaines statines doivent être soumises à dose réduite lorsqu'elles sont utilisées en association avec le glécaprévir / pibrentasvir ou l'elbasvir / grazoprévir en raison d'une augmentation potentielle de la concentration des statines qui peuvent augmenter le risque de myopathie¹⁰⁸.

¹⁰⁶ Soriano V, Labarga P, Barreiro P, et al. Drug interactions with new hepatitis C oral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(3):333–341. doi:10.1517/17425255.2015.998997

¹⁰⁷ Spooner L. Pharmacists' role in HCV care: incorporating medication therapy management. *Fundamentals of pharmacy-based HIV and HCV prevention and care*. Published August 27, 2019. www.clinicaloptions.com/hepatitis/programs/pharmacy-care/clinicalthought/ct6/page-1. Accessed October 3, 2019.

¹⁰⁸ Sullivan KM, Spooner LM, Harris E, et al. A bitter pill to swallow: why medication safety is critical in hepatitis C treatment. *P T*. 2018;43(12):764-768

Ces interactions sont d'autant plus importantes à prendre en compte qu'elles seraient retrouvées chez plus de 30% des patients¹⁰⁹.

Afin d'aider les praticiens à détecter les interactions médicamenteuses liées aux traitements de l'hépatite C, l'université de Liverpool a créé un outil, le *Hep Drug Interactions*. Ce programme permet d'adapter les posologies et de donner une conduite à tenir aux médecins.

Les UDIs sous AAD nécessitent de prendre en compte les drogues utilisées au cours de leur traitement. Le Hep Drug Interaction prend en compte cette donnée en proposant un tableau d'interactions médicamenteuses en relation avec les drogues récréatives. Le **tableau 9** présente les potentielles interactions avec les drogues les plus fréquemment rencontrée chez les UDIs.

Tableau 9 Interactions médicamenteuses des AADs en présence de substances psychogènes.
Capture d'écran issue de la base de données du programme Hep Drug Interactions consultée le 18 janvier 2020

	DCV	EBR/GZR	GLP/PIB	LED/SOF	OBV/PTV/r	OBV/PTV/r+DSV	SMV	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX
Buprenorphine	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↑
Naloxone	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Stimulants										
Amphetamine	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↑ ^a	↔	↔	↔	↔
Cocaine	↔	↔	↔	↔	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔
Ecstasy (MDMA)	↔	↔	↔	↔	↔ ^c	↔ ^c	↔	↔	↔	↔
Mephedrone	↔	↔	↔	↔	↔ ^d	↔ ^d	↔	↔	↔	↔
Methamphetamine	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔
Depressants										
Alprazolam	↔	↔	↔	↔	↑	↑ 34%	↑	↔	↔	↔
Codeine	↔	↔	↔	↔	↑ ^e	↑ ^e	↑	↔	↔	↔
Diazepam	↔	↔	↔	↔	↓	↓ 22%	↑	↔	↔	↔
GHB (Gamma-hydroxybutyrate)	↔	↔ ^f	↔ ^f	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔
Heroin (Diamorphine)	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Hydrocodone	↔	↔	↑	↔	↑	↑	↑↓ ^g	↔	↔	↔
Hydromorphone	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Ketamine	↔	↔	↔	↔	↑ ^h	↑ ^h	↑ ^h	↔	↔	↔
Methadone	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Midazolam (oral)	↔	↑ ⁱ	↔	↔ ⁱ	↑	↑	↑ 45%	↔	↔	↔
Morphine	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Oxycodone	↔	↑	↑	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔
Pethidine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Temazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Triazolam	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔
Hallucinogen										
Cannabis	↔	↔	↔	↔	↑ ^k	↑ ^k	↔	↔	↔	↔
LSD (Lysergic acid diethylamide)	↔	↔	↔	↔	↑ ^l	↑ ^l	↔	↔	↔	↔
Phencyclidine (PCP, angel dust)	↔	↔	↔	↔	↑ ^m	↑ ^m	↑ ^m	↔	↔	↔

Colour Legend

- No clinically significant interaction expected.
- These drugs should not be coadministered.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment or close monitoring.
- Potential interaction predicted to be of weak intensity.

[DCV = Dascltasvir ; EBR/GZR = Elbasvir + Grazoprévir ; GLD/PIM = Glécaprévir + Pibrentasvir ; LED/SOF = Ledipasvir + Sofosbuvir ; OBV/PTV/r = Ombitasvir + Paritaprévir + Ritonavir ; OBV/PTV/r+DSV = Ombitasvir + Paritaprévir + Ritonavir + Dasanavir ; SMV = Siméprévir ; SOF = Sofosbuvir ; SOF/VEL = Sofosbuvir + Velpatasvir ; SOF/VEL/VOX = Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir]

¹⁰⁹C. Niot, K. Waton, F. Moreau, P. Odou. Analyse pharmacologique en RCP hépatite C : est-ce suffisant ?. 18^{ème} journées nationales d'infectiologies/Médecine et maladies infectieuses 47S (2017) S71-S74

b. Facteurs associés à la non-adhésion AAD

L'adhésion médicamenteuse est un sujet assez large : comment peut-on évaluer cette adhésion ? Y-a-t-il vraiment une problématique d'adhésion puisque les traitements sont courts avec un schéma thérapeutique simple ? Et doit-on cibler une population particulière ?

Une étude australienne, sur une population atteinte de l'hépatite B¹¹⁰ sur une cohorte de 300 personnes, a montré que pour définir la non-adhésion, qu'il fallait un oubli supérieur à une fois par jour dans le mois. Les facteurs de non-adhésion au traitement qui ont été relevés étaient :

- L'âge : plus le patient était jeune, plus il y avait de chance de ne pas être non adhérent
- L'absence de schéma routinier de prise, d'où l'importance de négocier le plan de prise avec le patient, positionner la prise de traitement en fonction de son quotidien
- « inadequate health literacy » : concept qui place la connaissance du patient sur la santé pour pouvoir bien se prendre en charge et bien comprendre ce que lui expliquent les professionnels de santé.

Face aux antiviraux avec un schéma thérapeutique simple, on serait tenté de penser que la prise d'un comprimé par jour, une fois par jour, est mieux qu'une prise multiple.

Une étude américaine¹¹¹ montre que finalement l'adhésion médicamenteuse est bonne quel que soit le nombre de prises par jour. La problématique serait finalement la durée de traitement. Autrement dit, l'adhésion va diminuer avec l'allongement du traitement :

- Elle est moins bonne au-delà de 8 semaines
- Elle est significativement moins bonne au-delà de 12 semaines.

La **figure 22** extraite de l'article illustre les résultats.

Les causes de non-adhésion étaient :

- L'oubli de prise ;
- L'oubli du traitement à domicile
- L'impression que le traitement fonctionne

¹¹⁰ Sheppard-Law S, Zablotska-Manos I, Kermeen M, et al. Factors associated with non-adherence to HBV antiviral therapy. *Antivir Ther.* 2018;23(5):425–433. doi:10.3851/IMP3219

¹¹¹ Petersen T, Townsend K, Gordon LA, et al. High adherence to all-oral directly acting antiviral HCV therapy among an inner-city patient population in a phase 2a study. *Hepatol Int.* 2016;10(2):310–319. doi:10.1007/s12072-015-9680-7

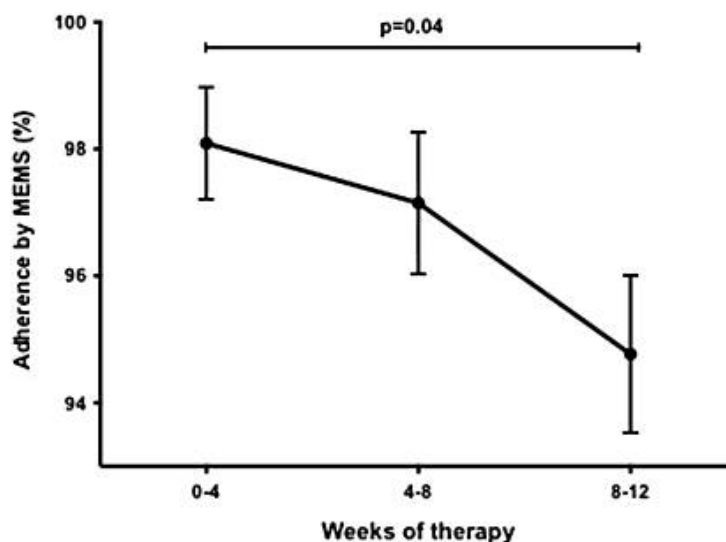


Figure 22 Pourcentage d'adhérence médicamenteuse en fonction de la durée du traitement dans le cadre d'un traitement Ledipasvir / Sofosbuvir (MEMS = Programme informatique évaluant le pourcentage d'adhérence en fonction du nombre de prise oubliée)

c. Place de l'action pharmaceutique dans la prise en charge des patients

i. Satisfaction des patients à l'égard d'une intervention pharmaceutique

Une seule étude s'est intéressée à la satisfaction des patients suite à une intervention pharmaceutique. L'étude en question a réalisé un sondage des patients ayant reçu une intervention pharmaceutique lors de la prescription de leur traitement. Suite à cette enquête, les patients ont signalé des niveaux élevés de satisfaction à l'égard du pharmacien impliqué dans la gestion du traitement du VHC¹¹². Ce niveau de satisfaction peut en partie s'expliquer par une demande importante des patients atteint du VHC en termes d'information¹¹³.

On entend par intervention pharmaceutique des entretiens individuels réalisés entre le pharmacien et le patient dans le but d'accroître les connaissances du patient envers sa maladie et sa thérapeutique. Les objectifs éducatifs relatifs à la maladie développés en entretien étaient :

- Comprendre le mode de transmission du virus et prévenir les réinfections ;
- Comprendre comment la maladie évolue ;

¹¹² Martin MT, Faber DM. Patient satisfaction with the clinical pharmacist and prescribers during hepatitis C virus management. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(6):645–649. doi:10.1111/jcpt.12436

¹¹³ Chung MK, Bartfield JM. Knowledge of prescription medications among elderly emergency department patients. *Ann Emerg Med.* 2002;39(6):605–608. doi:10.1067/mem.2002.122853

- Identifier les facteurs de risque d'évolution de la maladie en proposant des mesures thérapeutiques d'accompagnement (limiter la consommation d'alcool, substituer la dépendance aux opiacés, prendre en charge les troubles psychiatriques, organiser une prise en charge sociale).

Les objectifs éducatifs relatifs à la compréhension du traitement avaient pour but de :

- Comprendre les objectifs thérapeutiques ;
- Savoir identifier d'éventuels effets indésirables ;
- Connaître les modalités de prise et comprendre l'intérêt d'une bonne observance ;
- Connaître les principales contre-indications.

Des entretiens de suivi étaient organisés avec le pharmacien dans le but d'évaluer l'observance et de renforcer la motivation du patient à se prendre en charge.

L'efficacité de ces entretiens pharmaceutiques peut être mise en évidence par deux études sur l'adhésion médicamenteuse avec et sans intervention d'un pharmacien.

Lorsque le pharmacien n'effectue pas d'entretien thérapeutique¹¹⁴, on remarque que :

- La RVS à 12 semaines est de 87%
- 41% des patients ont oublié au moins 1 dose/semaine
- Le nombre moyen de doses oubliées par semaine est de 1,7 doses
- On observe une consommation d'alcool (>6 boissons standards/jour sur la semaine) associée à une moins bonne adhésion

Si on ajoute une implication pharmaceutique, selon une étude espagnole¹¹⁵, « *Improving pharmacotherapy outcomes in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antivirals : The GRUviC project* », on remarque que :

- RVS à 12 semaines : 93%
- Adhésion médicamenteuse 99,4% des patients
- Principales interventions pharmaceutiques : Interactions médicamenteuses
- Satisfaction des patients = 9,5/10
- Choix de la thérapeutique coût/efficace à 93% (lorsque le pharmacien s'implique dans le choix de la thérapeutique).

¹¹⁴ Mason K, Dodd Z, Guyton M, et al. Understanding real-world adherence in the directly acting antiviral era: A prospective evaluation of adherence among people with a history of drug use at a community-based program in Toronto, Canada. *Int J Drug Policy*. 2017;47:202–208. doi:10.1016/j.drugpo.2017.05.025

¹¹⁵ Chamorro-de-Vega E, Rodriguez-Gonzalez CG, Gimenez-Manzorro A, et al. Improving pharmacotherapy outcomes in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antivirals: The GRUviC project. *Int J Clin Pract*. 2017;71(8):10.1111/ijcp.12988. doi:10.1111/ijcp.12988

Ainsi, les pharmaciens représentent une ressource précieuse pour aider à l'élimination du VHC via la coordination des soins. Les modèles interdisciplinaires impliquant le duo d'un pharmacien et d'un médecin ont montré des taux d'accès au traitement du VHC plus élevés que les rapports des modèles traditionnels¹¹⁶. Les données précédentes confirment que les pharmaciens peuvent sélectionner le schéma thérapeutique contre le VHC face aux interactions médicamenteuses, faciliter l'accès au traitement, informer les patients tout au long du traitement en informant par exemple sur l'attitude à adopter en cas d'oubli [Voir figure 23], évaluer l'innocuité et l'efficacité et proposer des stratégies d'atténuation des effets indésirables pour faciliter la poursuite du traitement¹¹⁷¹¹⁸.

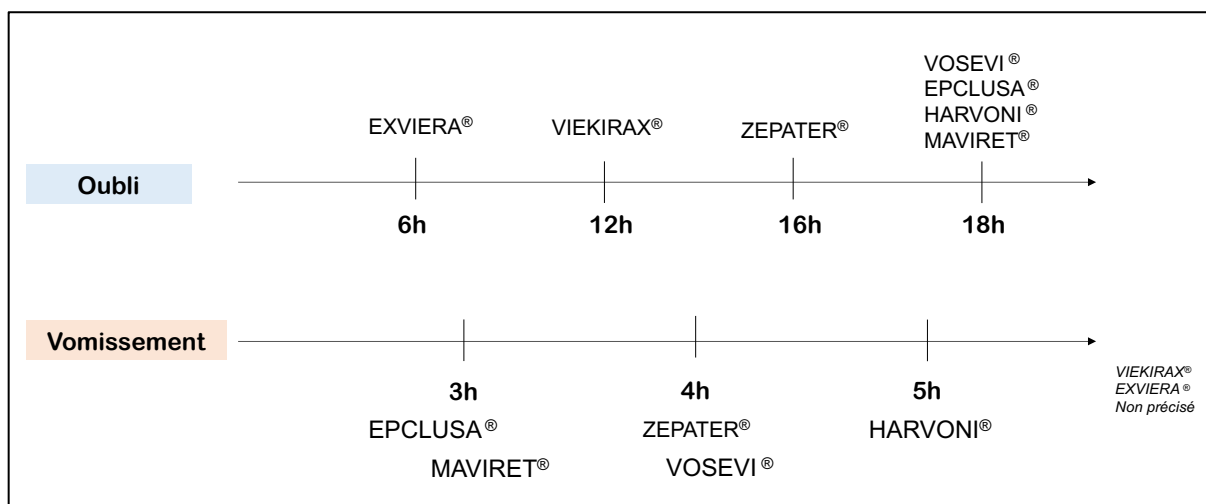


Figure 23 Temps de prise maximal après l'oubli ou le vomissement d'un AAD [issu de l'analyse des RCP, rubrique pharmacocinétique, de chaque molécule]

¹¹⁶ Zuckerman A, Douglas A, Nwosu S, et al. Increasing success and evolving barriers in the hepatitis C cascade of care during the direct acting antiviral era. PLoS One 2018; 13:e0199174.

¹¹⁷ Belperio PS, Chartier M, Ross DB, et al. Curing hepatitis C virus infection: best practices from the U.S. Department of Veterans Affairs. Ann Intern Med 2017; 167:499–504

¹¹⁸ Langness JA, Nguyen M, Wieland A, et al. Optimizing hepatitis C virus treatment through pharmacist interventions: identification and management of drug-drug interactions. World J Gastroenterol 2017

ii. Objectifs et contenu des entretiens pharmaceutiques

L'objectif du pharmacien dans la réalisation des entretiens pharmaceutiques est de mettre sa culture pharmaceutique au service de la sécurisation et de l'optimisation de la thérapeutique du patient. Autrement dit, les objectifs du pharmacien sont doubles : augmenter les compétences du patient dans la prise en charge de son traitement, mais aussi, recueillir des informations utiles à destination des autres professionnels de santé qui prennent en charge le patient.

La *Société française de pharmacie clinique (SFPC)* définit les entretiens pharmaceutiques comme « *un échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation* »¹¹⁹.

Les objectifs de l'entretien pharmaceutique vont être de :

- Faire connaissance avec le patient, évaluer son autonomie en vie quotidienne
- Établir la liste des médicaments pris
- Repérer des problèmes pharmacothérapeutiques
- Évaluer le comportement du patient en lien avec sa qualité de vie. (Oublis, vomissements, adhésion médicamenteuse, automédication, alimentation, prise de stupéfiants...)
- Évaluer les connaissances et compétences du patient (connaissances sur la pathologie, les indications des traitements, posologies, modalités de prises, suivi biologique, effets indésirables)
- Repérer les besoins, ressources, freins, motivation du patient
- Améliorer la gestion des effets indésirables (identifier les EI, les prévenir, conduite à tenir s'ils apparaissent).

- Le pharmacien et la posture éducative

De par la méconnaissance de l'hépatite C et les représentations des malades face aux effets indésirables des anciens traitements, tel que l'interféron, le pharmacien a un rôle à jouer pour augmenter la connaissance des patients VHC, et augmenter d'adhésion au traitement.

¹¹⁹ Fiche mémo. Les entretiens Pharmaceutiques. SFPC. https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/08/sfpc_les_entretiens_pharmaceutiques.pdf. Consulté le 13 décembre 2019

Si on se réfère au *Modèle des croyance de santé (health belief model)*¹²⁰, le patient respectera le traitement qu'on lui propose s'il est convaincu :

- D'être atteint de la maladie en question
- Que cette maladie peut avoir des conséquences graves pour sa santé, son intégrité ou la poursuite de sa vie
- Que le traitement proposé peut lui être bénéfique
- Que les bienfaits qu'il peut en attendre contrebalancent les désagréments et les efforts demandés par le traitement.

Ainsi, de par sa formation aux 40 heures d'éducation thérapeutique lors de ses études, le pharmacien a un rôle à jouer dans l'éducation du patient à sa maladie et dans l'adhésion aux traitements.

L'entretien avec un pharmacien est essentiel car il vise à décrypter les comportements de santé, au regard du contexte du patient et à identifier des facteurs sur lesquels agir pour influencer sur les comportements jugés modifiables. Plusieurs dimensions peuvent être explorées relatives au vécu du patient :

- Ce qu'il a (dimension médicale) : quelles connaissances, attitudes, valeurs, perceptions, représentations du patient vis-à-vis de l'hépatite C et des traitements ?
- Ce que sait le patient (cognitif) : Quelles ressources disponibles, quelle accessibilité aux structures et organisation de la prise en charge
- Ce qu'il est (socio-professionnel) / ce qui le motive
- Ce qu'il croit, ce qu'il ressent

La valorisation de ces données auprès des autres professionnels de santé est importante ; elles permettent d'adapter la stratégie thérapeutique voire de la repousser si le patient n'est pas prêt, d'établir un plan de prise efficace, et, à terme, augmenter l'observance médicamenteuse.

d. Place du pharmacien dans la prévention primaire et la prévention des réinfections

La prévention des infections et ré-infection au VHC est un enjeu dans l'éradication du VHC. Les pharmaciens, comme le souligne l'académie de pharmacie dans son rapport sur la *prévention et promotion en santé, place des pharmaciens et des biologistes médicaux* publié en octobre 2016, ont toute leur place dans le développement d'action de santé publique ou en intégrant des programmes existants développés à l'échelle de leur territoire.

¹²⁰ Poss JE. Developing a new model for cross-cultural research: synthesizing the Health Belief Model and the Theory of Reasoned Action. *ANS Adv Nurs Sci.* 2001;23(4):1–15. doi:10.1097/00012272-200106000-00002

En effet, l'implication des pharmaciens dans la promotion des gestes de prévention peut prendre plusieurs formes :

- Diffusion de message de santé publique au sein des vitrines ;
- Participation aux campagnes d'affichage à l'image de la campagne « *Du bruit pour l'hépatite C* » menée par l'AFEF en 2018 dont les affiches étaient principalement exposées dans les hôpitaux publics ;
- L'utilisation de leur site internet vitrine ;
- La transmission d'informations scientifiquement validées via le conseil, la dispensation ou la vente de supports d'informations tel que l'autorise l'article L5125-24 du Code de la santé publique.

C. PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU VHC CHEZ LES UTILISATEURS DE DROGUES INJECTABLES

Malgré l'efficacité des interventions traditionnelles de réduction des risques de transmission du VHC par voie injectable, telles que les TSO et les programmes d'échange de seringues^{121/122}, la prévalence chronique du VHC parmi les UDI demeure élevée.

La possibilité d'un traitement universel de l'hépatite C, autrement dit, non limité aux patients présentant des facteurs de risque sévère, permet d'espérer que l'utilisation d'un traitement anti-VHC chez les populations UDI pourrait avoir un impact significatif sur la prévalence et l'incidence de la maladie dans cette population.

Une récente étude française a exploré l'impact du traitement du VHC en tant que moyen de prévention chez les UDI, et les conséquences en termes de limitation de la propagation du VHC. Les auteurs montrent que l'élargissement de l'admissibilité au traitement pour tous les patients UDI, quel que soit le stade de la maladie, aurait un impact important sur l'incidence et la prévalence du VHC¹²³.

¹²¹ Van Den Berg D, Smit D, Van Brussel G, Coutinho R, Prins M, Amsterdam C. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction*. 2007;102(9):1454–62

¹²² Cohen M, Chen Y, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour M, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493–505

¹²³ Cousien A, Tran VC, Jauffret-Roustide M, Deuffic-Burban S, Dhersin J-S, Yazdanpanah Y. Impact of new daa-containing regimens on hcv transmission among injecting drug users (idus): a model-based analysis (ANRS 12376). *European Study of the Liver Conference (EASL 2014) Oral Abstract*; 2014

Le pharmacien est un acteur central dans la prise en charge des toxicomanes. En effet, selon l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), près de 85% des officines reçoivent au moins un usager de drogue par mois¹²⁴. Le pharmacien prend en charge plusieurs champs de l'addictologie. Il prend part à la prise en charge ambulatoire du toxicomane, délivre les traitements médicamenteux substitutifs et participe au programme d'échange de seringues.

De par les éléments vus en première partie sur l'importance du VHC dans les populations utilisatrices de drogue injectable, il est intéressant de s'interroger si le pharmacien a un rôle à jouer auprès de cette population.

a. Prise en charge ambulatoire des populations UDI

Les soins ambulatoires sont composés de la médecine de ville, avec les médecins généralistes, pouvant s'appuyer sur des réseaux et de Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ambulatoires ainsi que des Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD).

- Les CSAPA

Les objectifs du CSAPA sont d'aider les personnes ayant une conduite addictive à trouver une meilleure qualité de vie, se dépendre de leurs dépendances, de diminuer les risques de complications liés aux usages de substances et aux modes de vie, et de traiter les comorbidités.

Les axes du travail de suivi et d'accompagnement sont la participation active et volontaire des usagers, le soutien de la démarche de changement par rapport à leur addiction, orienter vers des professionnels de santé et s'assurer de la continuité des soins.

Les CSAPA assurent une prise en charge médicale, autrement dit, elles sont habilitées à prescrire des TSO ou MSO, une prise en charge psychologique et socio-éducative en ambulatoire.

- Les CAARUD

Les CAARUD sont des établissements médico-sociaux destinés à l'accueil des usagers de drogues, qui, contrairement aux CSAPA, les accueillent avec un minimum de conditions : respect de l'équipe et des

¹²⁴ Réduction des risques chez les usagers de drogue, INSERM 2010

autres usagers et interdiction de consommation sur place. L'abstinence, le projet de sevrage, la sobriété ou d'autres considérations ne sont pas exigés. Autrement dit, le principe de *l'accueil inconditionnel* y est appliqué contrairement aux CSAPA.

- Rôle des pharmaciens

Le pharmacien participe à la prise en charge des UDI via plusieurs actions. Il est un acteur impliqué dans la dispensation des traitements de substitution aux opiacés (TSO) et des médicaments de substitution aux opiacés (MSO) dont l'objectif¹²⁵ est double :

- Favoriser le bon usage du médicament et garantir la qualité de la thérapeutique, la sécurité du patient, son entourage et lutter contre les mésusages et le trafic ;
- Participer à l'inscription ou au maintien du patient dans un processus thérapeutique et à la pérennité de la prise en charge par l'instauration d'un lien de confiance.

Le pharmacien participe également aux programmes d'échange de seringues (PESP) dont l'objectif est d'améliorer l'accessibilité au matériel stérile d'injection sur un territoire donné dont le but est de limiter la transmission du virus de l'hépatite C.

De par sa position stratégique, le pharmacien peut atteindre les populations les plus marginalisées pour les intégrer dans le système de soins. Il est aussi un interlocuteur d'accès aisé pour les familles ou les malades cherchant des informations fiables sur toutes les formes d'addictions.

Les missions introduites par l'article 38 de la loi HPST ont renforcé le rôle du pharmacien dans ce que l'on peut appeler le *repérage des conduites addictives* pour le conseil et orientation, et la prévention primaire (soins de premier recours, coopération entre professionnels de santé, éducation thérapeutique et accompagnement des patients...).

Le pharmacien est un relais essentiel pour les actions relatives à la prévention, aux soins et à la réduction des risques en matière de drogues et de toxicomanies. Il peut en effet repérer de manière précoce une conduite addictive, écouter un usager, un parent ou ami, conseiller et, le cas échéant, orienter vers une structure spécialisée telles que les CSAPA ou CAARUD.

- Rôle des médecins généralistes

Les médecins généralistes peuvent participer à la prise en charge des patients UDI par la prescription de TSO ou MSO, le dépistage des comorbidités infectieuses associées à la toxicomanie (VIH, VHB, VHC).

¹²⁵ Guide d'addictologie en pharmacie d'officine. RESPADD Réseau de prévention des addictions

b. Intervention du pharmacien et population cible

i. Place du pharmacien dans le dépistage du VHC des populations UDI

Le dépistage de cette population de l'infection à VHC semble essentiel, car il concourt à la réduction de l'incidence, la connaissance de la sérologie pouvant favoriser une réduction des comportements à risque¹²⁶ et, d'autre part, il permet d'identifier les personnes pouvant bénéficier d'un traitement, ce qui concourt à réduire l'incidence des contaminations par la guérison.

Le rapport Dhumeaux de 2014 présente plusieurs profils d'UDI : les UDI récents, UDI issus de populations particulièrement vulnérables, mais aussi les UDI occasionnels ou ex-UDI, souvent resocialisés, qui ne fréquentent pas ou plus les CSAPA ou CAARUD et pour lesquels, le pharmacien et le médecin généraliste restent le principal contact avec les soins. La mise en place d'action de dépistage à la pharmacie pour sensibiliser cette dernière catégorie d'UDI pourrait être intéressante.

Ainsi, le pharmacien pourrait toucher cette population « cachée », celle des UDI ou ex-UDI, contaminé de longue date mais qui se sont éloignés du monde de la drogue, qui bénéficient d'une bonne intégration sociale, ne s'identifiant pas ou plus comme « toxico » et qui peuvent fréquenter les pharmacies sans pour autant mentionner spontanément leurs antécédents d'injections.

ii. Place du pharmacien dans la prise en charge thérapeutique du VHC des populations UDI

Les éléments de prise en charge que le pharmacien peut apporter ont été détaillés dans la partie précédente.

L'atout majeur du pharmacien est la fidélité de sa clientèle. Le pharmacien a majoritairement une clientèle régulière, ce qui lui permet de bien connaître son cadre de vie et également ses habitudes. Il est ainsi un partenaire privilégié pour les autres professionnels de santé pour le suivi du traitement.

¹²⁶Aspinall EJ, Weir A, Sacks-Davis R, Spelman T, Grebely J, Higgs P, *et al.* Does informing people who inject drugs of their hepatitis C status influence their injecting behaviour? Analysis of the networks II study. *Int J Drug Policy* 2014 ; 25 : 179-82

Cette confiance est essentielle, *comme vu précédemment*, pour engager les UDI dans un processus de prise en charge médicamenteuse.

La pharmacie est donc un espace incontournable du système de santé mais également un lieu de **lien social**. Tout d'abord, le pharmacien connaît bien la plupart de ses patients et possède des informations personnelles, familiales ou professionnelles susceptibles, si le patient donne son accord, d'être partagées avec d'autres professionnels. Ensuite, en lien avec les personnes dépendantes ou marginalisées, le pharmacien d'officine constitue souvent un premier recours et peut orienter vers les autres professionnels de santé ou les diverses structures d'accueil dédiées aux personnes dépendantes ou marginalisées.

Le dépistage et la prise en soins de l'hépatite C des usagers de drogues ne doivent pas uniquement se limiter aux centres d'addictologie (CSAPA et CAARUD). Certains usagers débutants peuvent ne pas être encore dans une démarche de soins alors même qu'ils ont déjà pu être contaminés (les contaminations VHC se font souvent en début de parcours d'injection). D'autre part, la population des usagers de drogues est une population assez diverse aux profils et aux modes de vie et de consommation multiples. Par exemple, certains usagers peuvent ne pas se reconnaître dans la population assez marginalisée et précaire très présente dans les CAARUD.

Les pharmaciens sont également une porte d'entrée simple et non stigmatisante pour les programmes d'échange de seringues et permettent de toucher des usagers éloignés des grandes villes, ou les « HSH chemsexuels » qui ne se retrouvent pas dans la population usagère de drogues.

En 2014, un Programme d'Échange de Seringue (PES) a été mis en place dans les Deux-Sèvres, avec l'association AIDES) et le concours d'une dizaine de pharmaciens militants, de façon à favoriser l'accès à du matériel stérile à usage unique y compris en milieu rural, sur l'ensemble du département. Quarante-trois pharmacies volontaires et bénévoles consacrent une demi-journée par semaine à la coordination du PES. En pratique, les missions et actions comprennent :

- Des contacts réguliers avec les pharmacies (rencontres et contacts téléphoniques) ;
- La commande de matériel (KITs+, conteneurs de récupération des déchets, Stérifilts®) ;
- L'approvisionnement gratuit des pharmacies par les répartiteurs, par envoi postal ou par livraison directement par le CAARUD ;
- La gestion de la récupération des Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux (DASRI) ;
- La création d'outils de communication à destination des pharmaciens (contacts et conduite à tenir face à différentes situations) ou des usagers de drogues (conseils de réduction des risques, adresses des CSAPA, CAARUD, permanences mobiles de AIDES et CeGIDD).

CONCLUSION

Le pharmacien d'officine a un rôle dans l'objectif d'éradication de l'hépatite C à l'horizon 2025. L'arrivée de nouveaux traitements dirigés spécifiquement contre le virus de l'hépatite C, dotés d'une efficacité et d'une tolérance supérieure à tout autre traitement qui avait été mis sur le marché, donne l'espoir d'une éradication possible du virus du VHC. Mais le traitement ne se suffit pas à lui-même.

L'OMS et le ministère de la santé ont certes définis un plan d'action qui s'est traduit notamment par la mise en place d'un parcours simplifié de la prise en charge thérapeutique des patients mais diverses problématiques demeurent liées à la singularité de l'infection à l'hépatite C. Les caractéristiques du virus en lui-même, sa diversité génotypique, son pouvoir pathogène latent, les complications graves et sa capacité à infecter des catégories de population très larges, allant de l'utilisateur de drogue injectable quotidien ou occasionnel à la femme enceinte ayant reçu une transfusion sanguine avant 1992, font que les actions actuelles ne se suffisent pas. Les problématiques qui ont été mises en avant sont notamment l'accès au traitement, la difficulté de dépister la maladie et le risque de recontamination des patients déjà traités.

Le pharmacien pourrait apporter une solution à ces problématiques en augmentant son rôle dans le dépistage. La mise à disposition de tests rapides d'orientation diagnostique pourrait s'avérer être un outil puissant pour élargir l'identification des patients qui s'ignorent atteints de l'hépatite C. Cette solution est d'autant plus plausible de par le contexte favorable au remboursement des TROD contre les angines à streptocoques à l'officine au cours de l'année 2020.

Le rôle du pharmacien est également dans la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VHC. Il occupe une place centrale dans la détection des interactions médicamenteuses, l'identification des facteurs à la non-adhésion ou la prévention des réinfections. Il peut apporter des informations utiles à la prise en charge en récoltant des informations sur le patient, sa qualité de vie, les freins qu'il pourrait rencontrer pour se soigner. Cette récolte d'informations est rendue possible par la capacité du pharmacien à adopter une posture éducative grâce à une formation : Éducation thérapeutique du patient.

Le pharmacien pourrait également représenter un atout dans la prise en charge thérapeutique des utilisateurs de drogues injectables. Il est un des rares acteurs de santé à pouvoir toucher une population sortie des réseaux d'accompagnement, les CSAPA par exemple, grâce à son implication dans les programmes d'échange de seringues, ou la délivrance de traitements substitutifs aux opiacés. Le lien de confiance qu'il entretient avec ces populations le met dans une position privilégiée pour pouvoir jouer un rôle plus grand dans l'éradication de l'hépatite C.

Il reste à s'interroger sur la volonté du pharmacien lui-même à vouloir s'impliquer dans l'éradication de l'hépatite C. La profession de pharmacien d'officine est en pleine mutation. En 10 ans, de la loi HPST à aujourd'hui, la pharmacie d'officine a déjà considérablement évolué, entre la mise en place des entretiens pharmaceutiques sur les AVK et l'asthme notamment, l'apparition de nouveaux modes de rémunération, l'essor de la qualité, le renforcement de l'exercice coordonné entre professionnels de santé, la vaccination à l'officine, le bilan de médication partagé, l'essor de la pharmacie clinique en ambulatoire, et dernièrement, la téléconsultation à l'officine. L'idée d'augmenter son rôle dans la politique d'éradication de l'hépatite C pourrait s'inscrire dans la continuité des mutations du métier.

BIBLIOGRAPHIE

PARTIE 1

LES HEPATITES VIRALES A VHC ET LEUR PREVENTION

- [1] OMS. Hépatite virale. Mars 2010. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-fr.pdf
- [2] Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:82–88. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x
- [3] Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:1–15. doi:10.1007/978-3-642-27340-7_1
- [4] Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:113–142. doi:10.1007/978-3-642-27340-7_5
- [5] A.Mammette, « Virologie médicale », Lyon : presses universitaires de lyon, 2002, 798p (329-352p)
- [6] Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:113–142. doi:10.1007/978-3-642-27340-7_5
- [7] Saeed M, Andreo U, Chung HY, et al. SEC14L2 enables pan-genotype HCV replication in cell culture. *Nature.* 2015;524(7566):471–475. doi:10.1038/nature14899
- [8] Zeisel MB, Felmler DJ, Baumert TF. Hepatitis C virus entry. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:87–112. doi:10.1007/978-3-642-27340-7_4
- [9] Asselah T, Benhamou Y, Marcellin P. Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:57–67. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01928.x
- [10] Chigbu DI, Loonawat R, Sehgal M, Patel D, Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Cells.* 2019;8(4):376. Published 2019 Apr 25. doi:10.3390/cells8040376
- [11] Marascio N, Torti C, Liberto M, Focà A. Update on different aspects of HCV variability: focus on NS5B polymerase. *BMC Infect Dis.* 2014;14 Suppl 5(Suppl 5):S1. doi:10.1186/1471-2334-14-S5-S1
- [12] Argentini C, Genovese D, Dettori S, Rapicetta M. HCV genetic variability: from quasispecies evolution to genotype classification. *Future Microbiol.* 2009;4(3):359–373. doi:10.2217/fmb.09.8
- [13] Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis.* 2000;20(1):103–126.
- [13] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318–327. doi:10.1002/hep.26744
- [15] Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):765–773. doi:10.1093/cid/ciu447
- [16] Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review [published correction appears in *Lancet Glob Health.* 2017 Nov 15;]. *Lancet Glob Health.* 2017;5(12):e1192–e1207. doi:10.1016/S2214-109X(17)30375-3
- [17] Crofts N, Nigro L, Oman K, Stevenson E, Sherman J. Methadone maintenance and hepatitis C virus infection among injecting drug users. *Addiction.* 1997;92(8):999–1005.

- [18] Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S43–S48. doi:10.1093/cid/cis368
- [19] Platt L, Minozzi S, Reed J, et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD012021. Published 2017 Sep 18. doi:10.1002/14651858.CD012021.pub2
- [20] Ramière C, Charre C, Mialhes P, et al. Patterns of Hepatitis C Virus Transmission in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected and HIV-negative Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis*. 2019;69(12):2127–2135. doi:10.1093/cid/ciz160
- [21] Mukherjee R, Burns A, Rodden D, et al. Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection. *J Lab Autom*. 2015;20(5):519–538. doi:10.1177/2211068214563794
- [22] Selvarajah S, Busch MP. Transfusion transmission of HCV, a long but successful road map to safety. *Antivir Ther*. 2012;17(7 Pt B):1423–1429. doi:10.3851/IMP2459
- [23] Sánchez-Tapias JM. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:107–112. doi:10.1016/s0168-8278(99)80385-7
- [24] Lot F., Desenclos J-C. Risque lié au VIH, VHC et VHB. *Epidémiologie de la transmission soignant/soigné. Dmt études et enquêtes*, 96 TF 127, 2003
- [25] Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:1–8. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01947.x
- [26] Plancoulaine S, Mohamed MK, Arafa N, et al. Dissection of familial correlations in hepatitis C virus (HCV) seroprevalence suggests intrafamilial viral transmission and genetic predisposition to infection. *Gut*. 2008;57(9):1268–1274. doi:10.1136/gut.2007.140681
- [27] Cox, A. L. *et al.* Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 40, 951–958 (2005)
- [28] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58–S68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012
- [29] Maasoumy, B. & Wedemeyer, H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 26, 401–412 (2012).
- [30] Santantonio, T., Wiegand, J. & Gerlach, J. T. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J. Hepatol.* 49, 625–633 (2008)
- [31] Planas, R. *et al.* Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J. Hepatol.* 40, 823–830 (2004)
- [32] Wiegand, J. *et al.* Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatol. Baltim. Md* 43, 250–256 (2006)
- [33] Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11033–11053. doi:10.3748/wjg.v20.i32.11033
- [34] Pol S, Carnot F, Nalpas B, et al. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol*. 2004;35(1):107–112. doi:10.1016/j.humpath.2003.08.012
- [35] Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9270–9280. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9270

- [36] Pawlotsky, J.-M. & Dhumeaux, D. *Hépatite C*. (Éditions E.D.K., 2004). At <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=393492>
- [37] Maasoumy, B. & Wedemeyer, H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 26, 401–412 (2012).
- [38] Marcellin, P. *et al.* Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J. Hepatol.* 48, 200–207 (2008)
- [39] Marcellin, P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J. Hepatol.* 31 Suppl 1,9–16 (1999)
- [40] Dhumeaux, D. *Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C: rapport de recommandations 2014*. (2014)
- [41] Leone N, Rizzetto M. Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2005;51(1):31–46.
- [42] Dammacco F, Racanelli V, Russi S, Sansonno D. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review. *Clin Exp Med.* 2016;16(3):233–242. doi:10.1007/s10238-016-0410-9
- [43] Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2016;388(10049):1081–1088. doi:10.1016/S0140-6736(16)30579-7
- [44] Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7824–7840. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7824
- [45] Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet.* 2000;355(9207):887–891. doi:10.1016/s0140-6736(99)06527-7
- [46] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):161–176. doi:10.1016/S2468-1253(16)30181-9
- [47] Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos JC, Jauffret-Roustide M, Lot F, *et al.* Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. *Bull Épidémiol Hebd.* 2016;(13-14):224-9. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/13-14/2016_13-14_1.html
- [48] Leon L, Kasereka S, Barin F, et al. Age- and time-dependent prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in drug users in France, 2004-2011: model-based estimation from two national cross-sectional serosurveys. *Epidemiol Infect.* 2017;145(5):895–907. doi:10.1017/S0950268816002934
- [49] Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories?. *Hepatology.* 1998;27(6):1700–1702. doi:10.1002/hep.510270632
- [50] OraQuick HCV, Guide d'instructions détaillées, http://fr.aphm.fr/sites/default/files/files/Corevih/corevih_test_oraquick_vhc_notice.pdf, consulté le 5 décembre 2019.
- [51] Pallarés C, Carvalho-Gomes Â, Hontangas V, et al. Performance of the OraQuick Hepatitis C virus antibody test in oral fluid and fingerstick blood before and after treatment-induced viral clearance. *J Clin Virol.* 2018;102:77–83. doi:10.1016/j.jcv.2018.02.016
- [52] Chevaliez S. Virological tools to diagnose and monitor hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):116–121. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03418.x

- [53] Safi MA. Hepatitis C: an Overview of Various Laboratory Assays with their Mode of Diagnostic Cooperation. *Clin Lab*. 2017;63(5):855–865. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.161113
- [54] Trepo C. A brief history of hepatitis milestones. *Liver Int*. 2014;34 Suppl 1:29–37. doi:10.1111/liv.12409
- [55] Fontaine H, Chaix ML, Lagneau JL, *et al*. Recovery from chronic hepatitis C in long-term responders to ribavirin plus interferon alfa. *Lancet* 2000 ; 356 : 41.
- [56] Pol S. Virus de l'hépatite C - 25 ans, la fin de l'histoire ? [Hepatitis C virus: 25 years-old, the end?]. *Med Sci (Paris)*. 2013;29(11):998–1003. doi:10.1051/medsci/20132911016
- [57] Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 453–463
- [58] Yang PL, Gao M, Lin K, *et al*. Anti-HCV drugs in the pipeline. *Curr Opin Virol* 2011 ; 1 : 607–616
- [59] Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017;166(9):637–648. doi:10.7326/M16-2575
- [60] Schlabe S, Rockstroh JK. Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(1):49–64. doi:10.1080/14656566.2017.1419185
- [61] Décision n° 2019.0198/DC/SBPP du 18 septembre 2019 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la fiche mémo intitulée « Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte », et de son rapport d'élaboration
- [62] « Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C », Recommandations 2016, Pr Daniel Dhumeaux, ANRS/CNS et AFEF, 108 pages.
- [63] Décision n°2016.0210/DC/SEESP du 7 décembre 2016 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la recommandation intitulée «Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD) - Elargissement du périmètre de remboursement »
- [64] Mise au point des recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France, février 2019

PARTIE II

ÉRADICATION DU VIRUS DE L'HEPATITE C EN FRANCE A L'HORIZON 2025 : DEFINITION, ACTEURS IMPLIQUES, PROBLEMATIQUES RENCONTREES

- [65] Dowdle WR, Hopkins DR. The eradication of infectious diseases : Dahlem Workshop reports. Chichester, John Wiley, 1998.
- [66] Goodman RA et al. Global disease elimination and eradication as public health strategies. Proceedings of a conference held in Atlanta, Georgia, USA, 23-25 February 1998. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Sante, 1998
- [67] Ottesen EA et al. Group report : how is eradication to be defined and what are the biological criteria? In : Dowdle WR, Hopkins DR. The eradication of infectious diseases : Dahlem Workshop reports. Chichester, John Wiley, 1998 : 47-59
- [68] Li J, Blakeley D, Smith RJ. The failure of R0. Comput Math Methods Med. 2011;2011:527610. doi:10.1155/2011/527610
- [69] Kalinina OV, Zhebrun AB. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2015;(5):573–578. doi:10.15690/vramn.v70.i5.1444
- [70] Magiorkinis G, Sypsa V, Magiorkinis E, Paraskevis D, Katsoulidou A, et al. (2013) Integrating Phylodynamics and Epidemiology to Estimate Transmission Diversity in Viral Epidemics. PLoS Comput Biol 9(1): e1002876. doi:10.1371/journal.pcbi.1002876
- [71] Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, et al. (2011) Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. Lancet 378: 571–583.
- [72] Magiorkinis G, Sypsa V, Magiorkinis E, Paraskevis D, Katsoulidou A, et al. (2013) Integrating Phylodynamics and Epidemiology to Estimate Transmission Diversity in Viral Epidemics. PLoS Comput Biol 9(1): e1002876. doi:10.1371/journal.pcbi.1002876
- [73] WHO. Global Health Sector Strategy on viral hepatitis, 2016–2021 2015 [cited 2015 28/10]. Consultable via le lien : http://www.who.int/hiv/draft-hep-strategy-2016-2021_en.pdf.
- [74] Easterbrook PJ; WHO Guidelines Development Group. Who to test and how to test for chronic hepatitis C infection - 2016 WHO testing guidance for low- and middle-income countries. J Hepatol. 2016;65(1 Suppl):S46–S66. doi:10.1016/j.jhep.2016.08.002
- [75] *Programmes et plans nationaux de lutte contre l'hépatite B et C*. Sous-direction Prévention des risques infectieux. Direction générale de la santé. 2013. Consulté le 16 février 2020. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/programmes-et-plans-nationaux-de-lutte-contre-l-hepatite-b-et-c>
- [76] Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, et al. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. Int J Technol Assess Health Care. 2009;25(2):171–180. doi:10.1017/S0266462309090229

- [77] Cortesi PA, Belli LS, Facchetti R, et al. The optimal timing of hepatitis C therapy in liver transplant-eligible patients: Cost-effectiveness analysis of new opportunities. *J Viral Hepat.* 2018;25(7):791–801. doi:10.1111/jvh.12877
- [78] Points de repère n°44. Février 2016. Les antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l'hépatite C : retour sur 18 mois de prise en charge par l'assurance maladie. [https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_44 -
Antiviraux a action directe et hepatite C - corrige.pdf.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_44_-_Antiviraux_a_action_directe_et_hepatite_C_-_corrige.pdf.pdf). Consulté le 6 décembre 2019.
- [79] Gaëlle FLEITOUR. L'industrie pharmaceutique dénonce la « propagande mensongère » de Médecins du Monde. L'usine santé. Article publié le 13 juin 2016.
- [80] Circulaire ministérielle du 29 décembre 2019
- [81] Ministère des affaires sociales et de la santé. Communiqué de presse. « *Accès universel aux traitements innovants contre l'hépatite C : Après avoir permis l'accès de tous les malades aux traitements, Marisol TOURAINE obtient une baisse de prix importante* », Paris le 31 mars 2017
- [82] Piroth L, Rabaud C, Rey D, et al. Hepatitis C: the path towards effective universal therapy. *Lancet.* 2016;388(10049):1051–1052. doi:10.1016/S0140-6736(16)31540-9
- [83] WPan S., Li D., Carpiano R., Spittal P, Hepatitis C : the path towards effective universal therapy, the *Lancet*, Vol 388, September 10, 2016
- [84] Brouard C, Leon L, Pioche C, Bousquet V, Semaille C, Larsen C. Dépistage des hépatites B et C en France en 2010, enquête LaboHep 2010. *Bull Epidémiol Hebd.* 2013;(19):205-9.
- [85] Brouard C, Delarocque-Astagneau E, Meffre C, Pioche C, Silvain C, Larsen C, *et al.* Évolution du dépistage de l'hépatite C en France à partir des systèmes de surveillance Rena-VHC et des pôles de référence, 2000-2007. *Bull Epidémiol Hebd.* 2009;(20-21):199-204.
- [86] Brouard C., Le Start Y., Larsen C., Jauffret-Roustide M. Lot F., Pillonel J., *Estimation du nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en France en 2014. Implications pour des recommandations de dépistage élargi*, BEH 19-20, 2 juin 2015, Santé Publique France
- [87] Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol.* 2018;69(4):785–792. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.027
- [88] Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2015;29(17):2335-45.
- [89] Pineda JA, Nunez-Torres R, Tellez F et al. Hepatitis C virus reinfection after sustained virological response in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect* 2015;71(5):571-7.
- [90] Wandeler G, Schlauri M, Jaquier ME et al. Incident hepatitis C virus infections in the Swiss HIV cohort study: changes in treatment uptake and outcomes between 1991 and 2013. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(1):ofv026
- [91] Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62(6):683–694. doi:10.1093/cid/civ948
- [92] Platt L., Minozzi S., Reed J., Vickerman P., Hagan H., *Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis*, *Addiction*, volume 113, issue 3, mars 2018

PARTIE III

DISCUSSION SUR PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE L'HEPATITE C EN FRANCE

- [93] D'Angelo RG, Klepser M, Woodfield R, Patel H. Hepatitis C Virus Screening: A Review of the OraQuick Hepatitis C Virus Rapid Antibody Test. *J Pharm Technol.* 2015;31(1):13–19. doi:10.1177/8755122514548228
- [94] Heath D, Klepser M, Loftus S. Screening for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in community pharmacies: an emerging opportunity. *Michigan Pharmacists Association.* 2012;60(4):40-43.
- [95] Arrêté du 26 juin 2019 relatif à l'expérimentation de simplification du parcours de soins hépatite C dans les populations à risque (projet « DEPIST'C PHARMA »)
- [96] Avenant 18 de la convention pharmaceutique relatif aux tests rapides d'orientation diagnostique de l'angine
- [97] Le Duff Franck, Grisoni Antoine, Filippi Christian *et al.*, « Dépistage du cancer colorectal en officine en Corse : un appui à la prévention en médecine générale », *Santé Publique*, 2019/3 (Vol. 31), p. 387-394. DOI : 10.3917/spub.193.0387. URL : <https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2019-3-page-387.htm>
- [98] Académie nationale de pharmacie. Rapport prévention et promotion en santé place des pharmaciens et des biologistes médicaux. 2016. 60 p.
- [99] F.Spielberg, B. M. Branson, G. M. Goldbaum, D. Lockhart, A. Kurth, A. Rossini, et R. W. Wood, « Choosing HIV Counseling and Testing Strategies for Outreach Settings: A Randomized Trial », *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999, vol. 38, n° 3, p. 348-355, mars 2005.
- [100] M. San Antonio-Gaddy, A. Richardson-Moore, G. R. Burstein, D. R. Newman, B. M. Branson, et G. S. Birkhead, « Rapid HIV antibody testing in the New York State Anonymous HIV Counseling and Testing Program: experience from the field », *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999, vol. 43, n° 4, p. 446-450, déc. 2006
- [101] T. J. Coates, L. Richter, et C. Caceres, « Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better », *The Lancet*, vol. 372, n° 9639, p. 669– 684, 2008.
- [102] S. B. Lyss, B. M. Branson, K. A. Kroc, E. F. Couture, D. R. Newman, et R. A. Weinstein, « Detecting unsuspected HIV infection with a rapid whole-blood HIV test in an urban emergency department », *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999, vol. 44, n° 4, p. 435-442, 2007.
- [103] A. Prost, C. J. Griffiths, J. Anderson, D. Wight, et G. J. Hart, « Feasibility and acceptability of offering rapid HIV tests to patients registering with primary care in London (UK): a pilot study », *Sex. Transm. Infect.*, vol. 85, n° 5, p. 326–329, 2009
- [104] Dhumeaux D, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Association française pour l'étude du foie, Ministère des affaires sociales et de la santé. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations. Paris : EDK;EDP Sciences; 2014. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf
- [105] Haute Autorité de Santé. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
- [106] Soriano V, Labarga P, Barreiro P, et al. Drug interactions with new hepatitis C oral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(3):333–341. doi:10.1517/17425255.2015.998997

- [107] Spooner L. Pharmacists' role in HCV care: incorporating medication therapy management. *Fundamentals of pharmacy-based HIV and HCV prevention and care*. Published August 27, 2019. www.clinicaloptions.com/hepatitis/programs/pharmacy-care/clinicalthought/ct6/page-1. Accessed October 3, 2019.
- [108] Sullivan KM, Spooner LM, Harris E, et al. A bitter pill to swallow: why medication safety is critical in hepatitis C treatment. *P T*. 2018;43(12):764-768
- [109] C. Niot, K. Waton, F. Moreau, P. Odou. Analyse pharmacologique en RCP hépatite C : est-ce suffisant ?. 18^{ème} journées nationales d'infectiologies/Médecine et maladies infectieuses 47S (2017) S71-S74
- [110] Sheppard-Law S, Zablotska-Manos I, Kermeen M, et al. Factors associated with non-adherence to HBV antiviral therapy. *Antivir Ther*. 2018;23(5):425–433. doi:10.3851/IMP3219
- [111] Petersen T, Townsend K, Gordon LA, et al. High adherence to all-oral directly acting antiviral HCV therapy among an inner-city patient population in a phase 2a study. *Hepatol Int*. 2016;10(2):310–319. doi:10.1007/s12072-015-9680-7
- [112] Martin MT, Faber DM. Patient satisfaction with the clinical pharmacist and prescribers during hepatitis C virus management. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(6):645–649. doi:10.1111/jcpt.12436
- [113] Chung MK, Bartfield JM. Knowledge of prescription medications among elderly emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2002;39(6):605–608. doi:10.1067/mem.2002.122853
- [114] Mason K, Dodd Z, Guyton M, et al. Understanding real-world adherence in the directly acting antiviral era: A prospective evaluation of adherence among people with a history of drug use at a community-based program in Toronto, Canada. *Int J Drug Policy*. 2017;47:202–208. doi:10.1016/j.drugpo.2017.05.025
- [115] Chamorro-de-Vega E, Rodriguez-Gonzalez CG, Gimenez-Manzorro A, et al. Improving pharmacotherapy outcomes in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antivirals: The GRUviC project. *Int J Clin Pract*. 2017;71(8):10.1111/ijcp.12988. doi:10.1111/ijcp.12988
- [116] Zuckerman A, Douglas A, Nwosu S, et al. Increasing success and evolving barriers in the hepatitis C cascade of care during the direct acting antiviral era. *PLoS One* 2018; 13:e0199174.
- [117] Belperio PS, Chartier M, Ross DB, et al. Curing hepatitis C virus infection: best practices from the U.S. Department of Veterans Affairs. *Ann Intern Med* 2017; 167:499–504
- [118] Langness JA, Nguyen M, Wieland A, et al. Optimizing hepatitis C virus treatment through pharmacist interventions: identification and management of drug-drug interactions. *World J Gastroenterol* 2017
- [119] Fiche mémo. Les entretiens Pharmaceutiques. SFPC. https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/08/sfpc_les_entretiens_pharmaceutiques.pdf. Consulté le 13 décembre 2019
- [120] Poss JE. Developing a new model for cross-cultural research: synthesizing the Health Belief Model and the Theory of Reasoned Action. *ANS Adv Nurs Sci*. 2001;23(4):1–15. doi:10.1097/00012272-200106000-00002
- [121] Van Den Berg D, Smit D, Van Brussel G, Coutinho R, Prins M, Amsterdam C. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction*. 2007;102(9):1454–62
- [122] Cohen M, Chen Y, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour M, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493–505

- [123] Cousien A, Tran VC, Jauffret-Roustide M, Deuffic-Burban S, Dhersin J-S, Yazdanpanah Y. Impact of new daa-containing regimens on hcv transmission among injecting drug users (idus): a model-based analysis (ANRS 12376). European Study of the Liver Conference (EASL 2014) Oral Abstract; 2014
- [124] Réduction des risques chez les usagers de drogue, INSERM 2010
- [125] Guide d'addictologie en pharmacie d'officine. RESPADD *Réseau de prévention des addictions*
- [126] Aspinall EJ, Weir A, Sacks-Davis R, Spelman T, Grebely J, Higgs P, *et al.* Does informing people who inject drugs of their hepatitis C status influence their injecting behaviour? Analysis of the networks II study. *Int J Drug Policy* 2014 ; 25 : 179-82

ANNEXES

Annexe 1 : Chronologie de la lutte contre l'hépatite C. Issue du livre de Laurence Decréau, *Requiem pour un virus, une brève histoire de l'hépatite C*, publié chez Autrement, en juin 2019

Annexe 2 : plaquette d'information de la liste des Médicaments antiviraux et modalité de prise. Issue du site www.actions-traitements.org consulté le 11 décembre 2019

Annexe 3 : Article de presse sur *le chemin de l'élimination de l'hépatite C en France*, rédigé par Stéphane KORSIA-MEFFRE et publié dans l'actualité du Vidal le 26 septembre 2019.

Annexe 4 : Article de presse présentant l'expérimentation DEPIST'C PHARMA, publié dans le moniteur des pharmacies le 2 octobre 2019

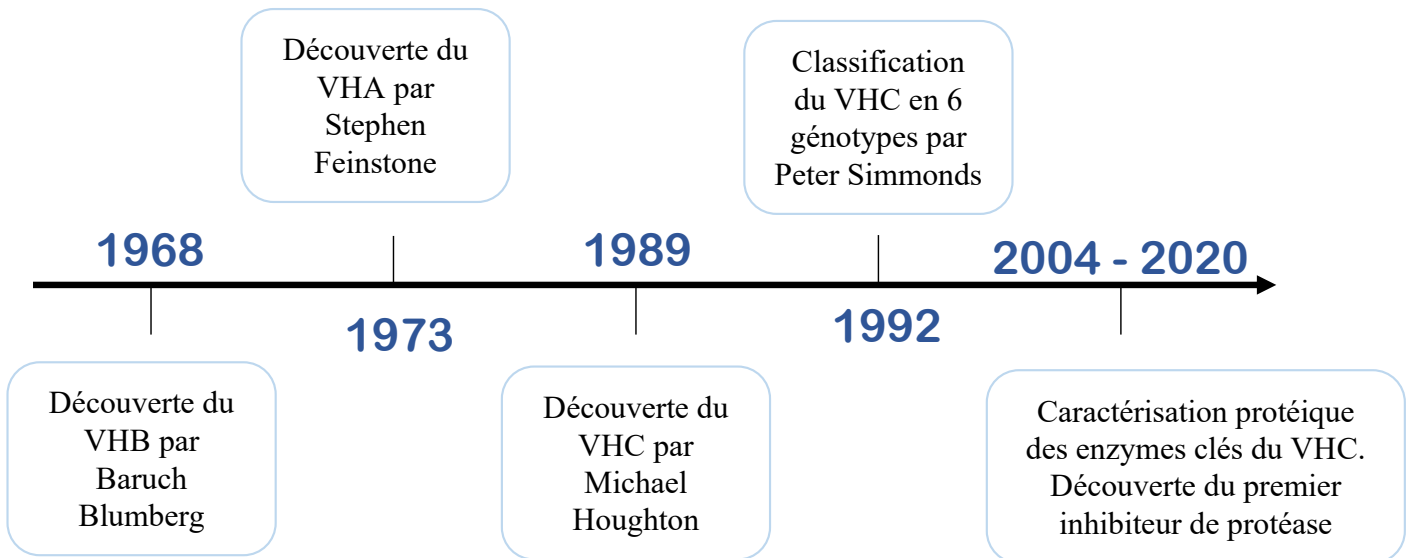
Annexe 5 : Article de presse présentant l'avis défavorable au dépistage universel de l'hépatite C par la HAS, publié par le quotidien du medecin.fr le 29 novembre 2019

Annexe 6 : Communiqué de presse du Ministère des Solidarités et de la Santé du 20 mai 2019 présentant la mise en application du parcours simplifié pour l'accès aux traitements contre l'hépatite C chronique

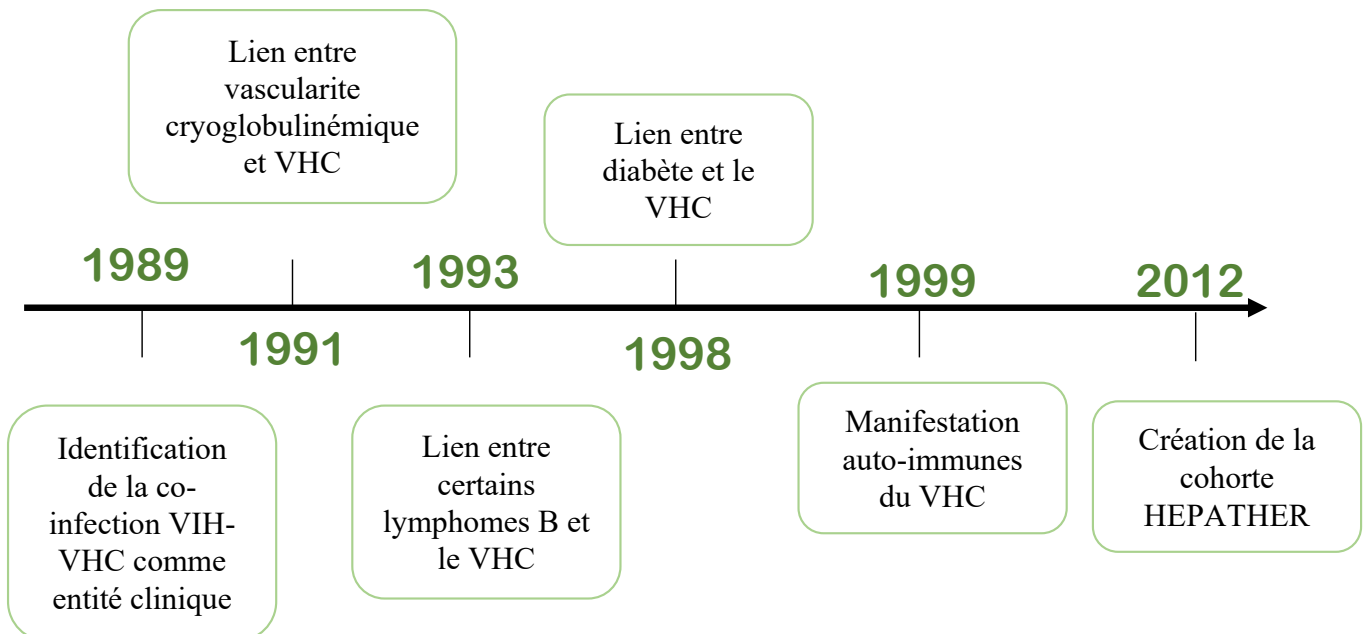
Annexe 1

Chronologie de la lutte contre l'hépatite C

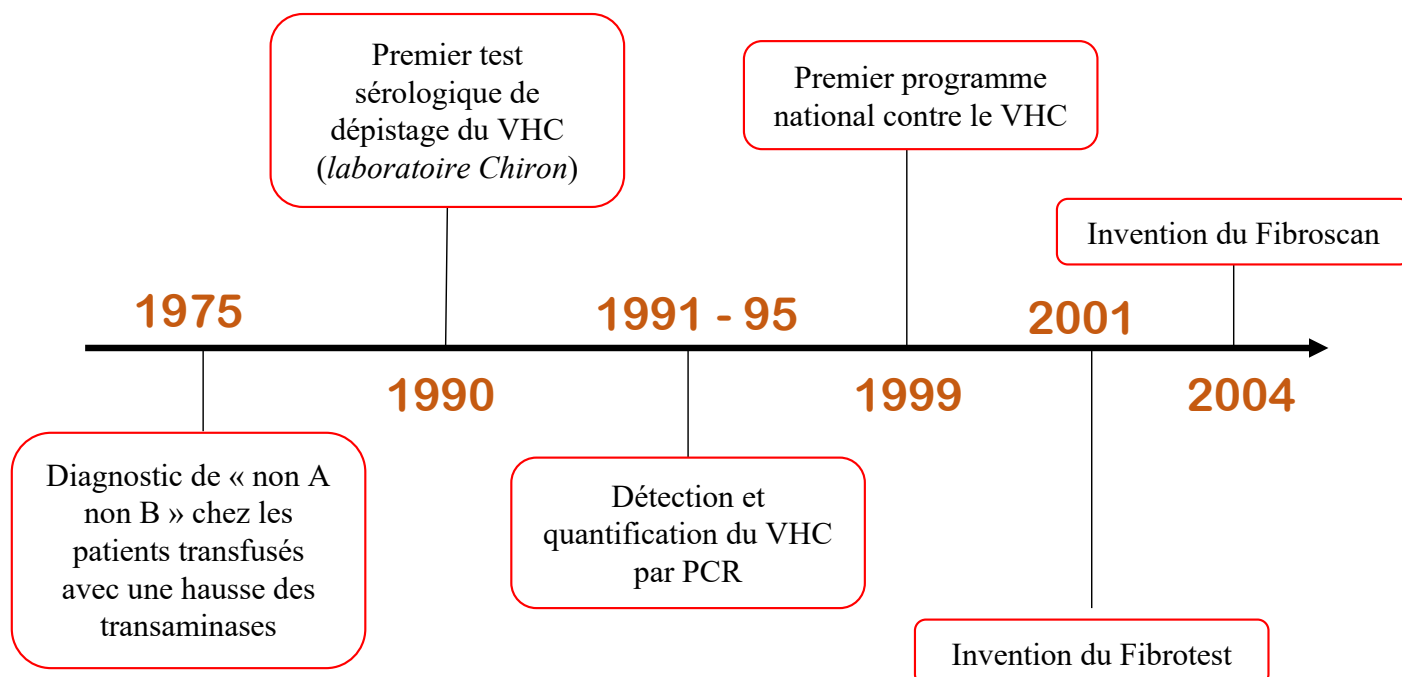
CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE EN VIROLOGIE



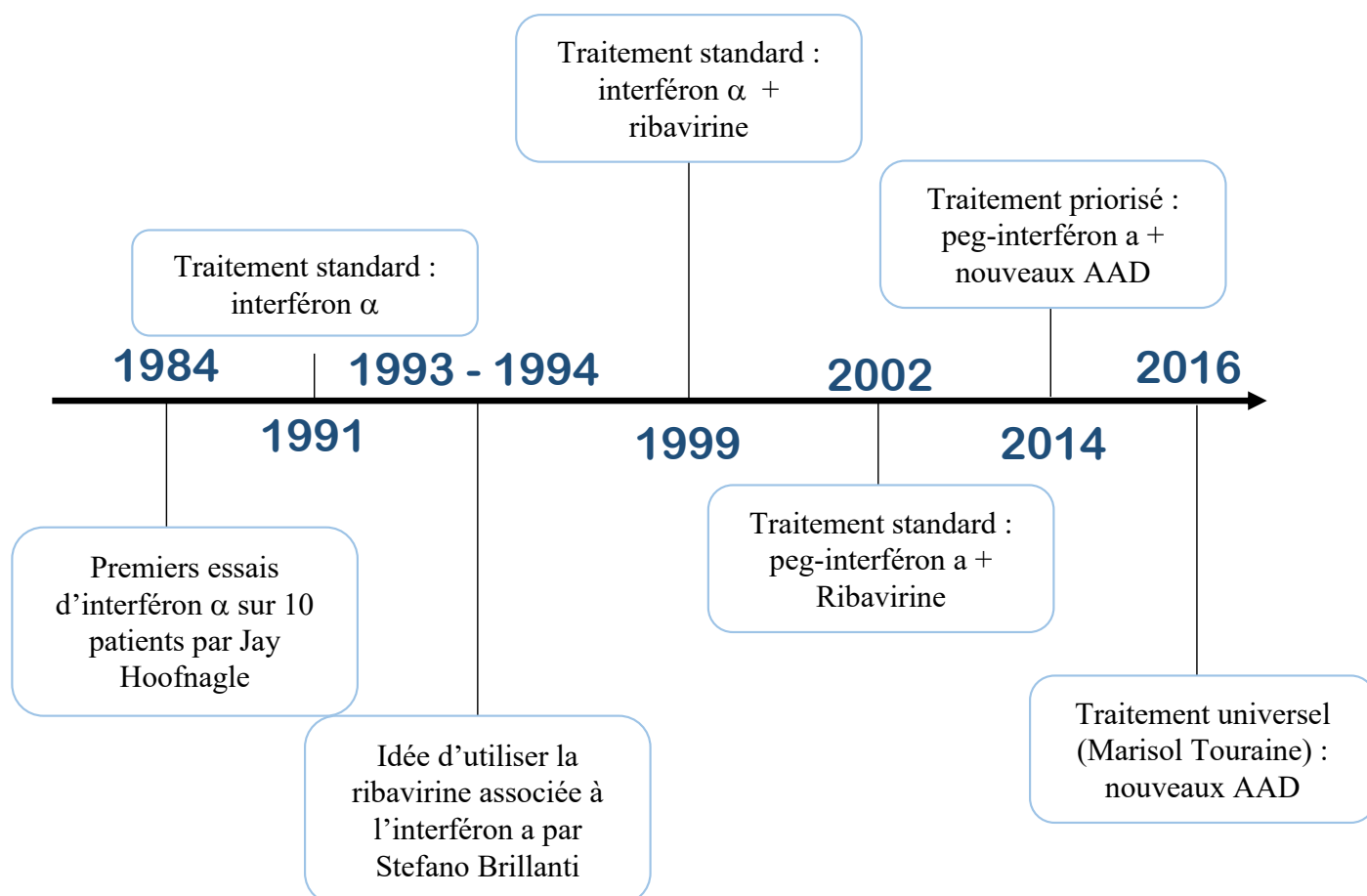
CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE EN CLINIQUE



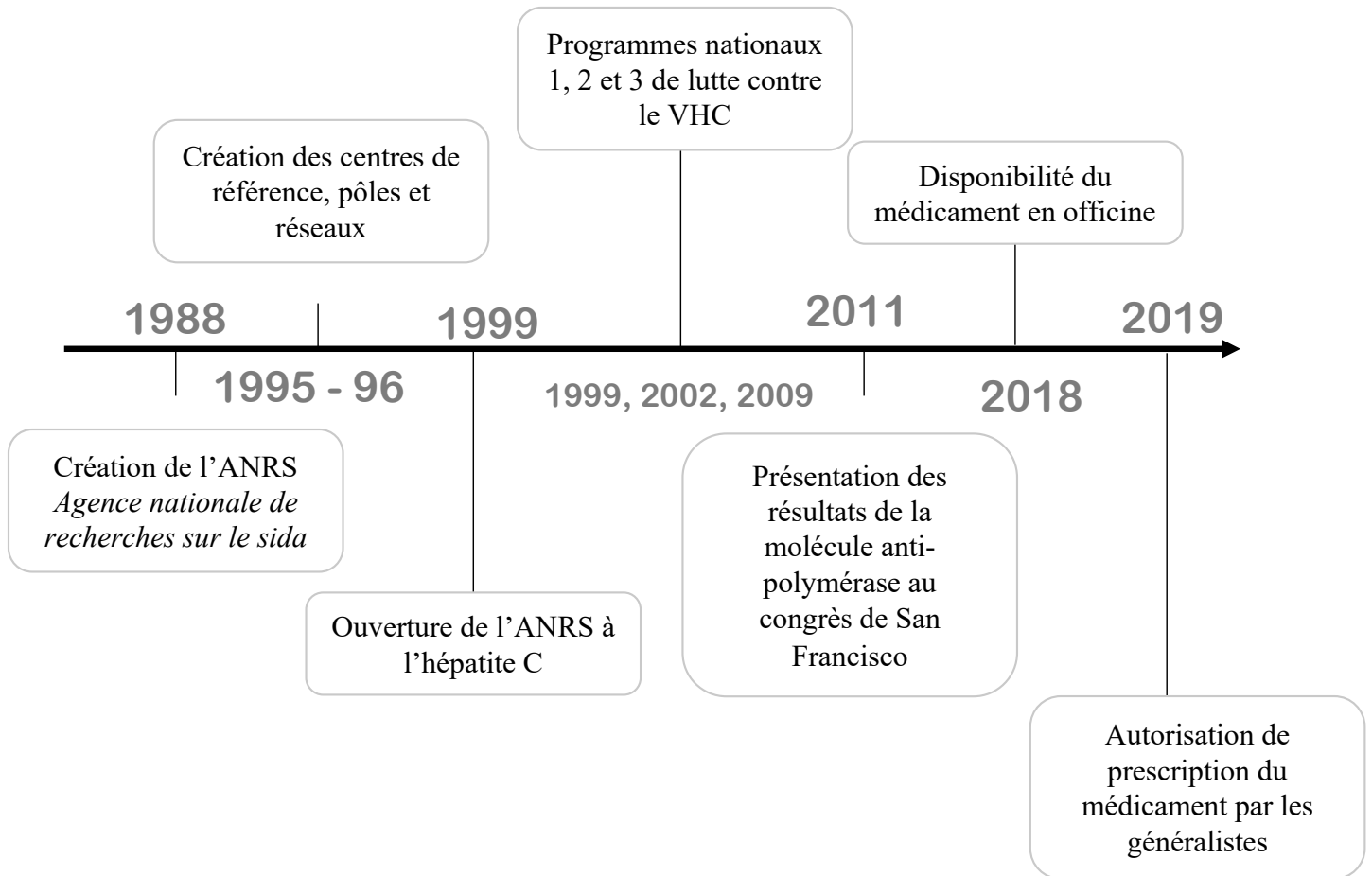
CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE EN DIAGNOSTIC



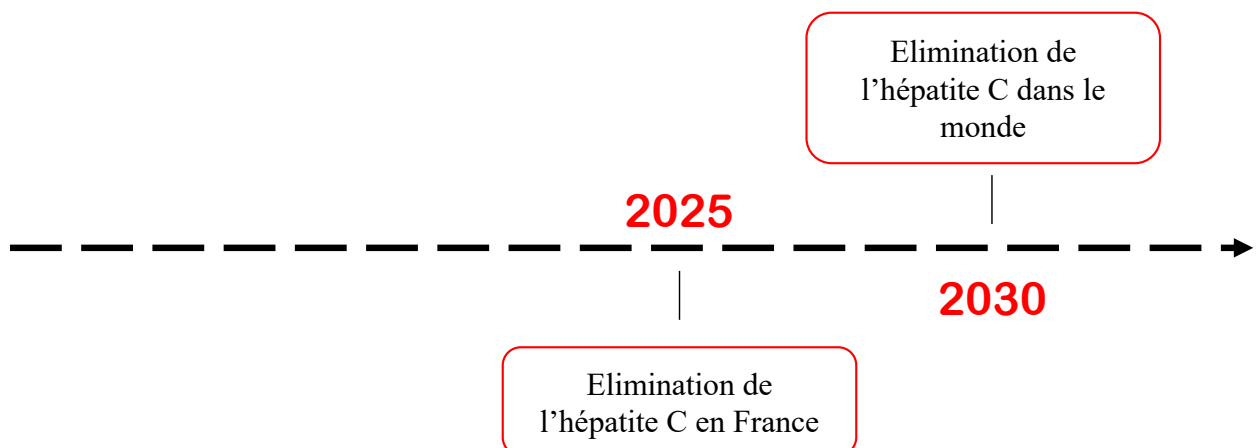
CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE DU TRAITEMENT



CHRONOLOGIE DES MOMENTS CLÉS



OBJECTIFS















Annexe 2





Plaquette d'information de la liste des Médicaments antiviraux et modalité de prise. Issue du site www.actions-traitements.org consulté le 11 décembre 2019

Médicaments antiviraux VHC (voie orale)



COMBINAISONS

Tous génotypes	SOF+VEL EPCLUSA® (sofosbuvir + velpatasvir) GILEAD		1 comprimé (400mg de sofosbuvir + 100mg de velpatasvir) 1 fois/jour		Au cours ou en dehors des repas. Peut être prescrit seul ou associé à la ribavirine.
Tous génotypes	GLE+PIB MAVIRET® (glécaprévir + pibrentasvir) ABBVIE		3 comprimés (100 mg de glécaprévir + 40mg de pibrentasvir) 1 fois/jour		Au cours d'un repas.
Recommandé pour G1, G4, G5 et G6*	SOF+LDV HARVONI® (sofosbuvir + ledipasvir) GILEAD		1 comprimé (400mg de sofosbuvir + 90 mg de ledipasvir) 1 fois/jour		Au cours ou en dehors des repas. Peut être prescrit seul ou associé à la ribavirine.
Tous génotypes Recommandé G1, G3, G4*	SOF+VEL+VOX VOSEVI® (sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir) GILEAD		1 comprimé (400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir et 100 mg de voxilaprévir) 1 fois/jour		Au cours d'un repas. Peut être associé à la ribavirine dans certains cas (génotype 3 avec cirrhose)
Recommandé pour G1*	OMB+PAR+RIT VIEKIRAX® (ombitasvir + paritaprévir + ritonavir) ABBVIE		2 comprimés (12,5mg de ombitasvir + 75mg de paritaprévir + 50mg de ritonavir) 1 fois/jour		Au cours d'un repas. Doit obligatoirement être associé au Exviera® (G1) et/ou à la ribavirine (G1 et G4)
Génotypes 1 et 4	EBV+GZR ZEPATIER® (elbasvir + grazoprévir) MSD		1 comprimé (50mg d'elbasvir + 100 mg de grazoprévir) 1 fois/jour		Au cours ou en dehors des repas. Peut être prescrit seul ou associé à la ribavirine.



INHIBITEUR NS5B

Tous génotypes	SOF SOVALDI® (sofosbuvir) GILEAD		1 comprimé (400mg de sofosbuvir) 1 fois/jour		Au cours d'un repas. Doit obligatoirement être associé à un anti-VHC direct et/ou à la ribavirine et éventuellement à l'interféron pégylé.
Génotype 1	DSV EXVIERA® (dasabuvir) ABBVIE		1 comprimé (250mg de dasabuvir) 2 fois/jour		Au cours des repas. Doit obligatoirement être associé au Viekirax® et éventuellement à la ribavirine.




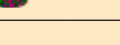

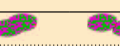


INHIBITEUR DU COMPLEXE NS5A

Recommandé pour G1, G3 et G4*	DCV DAKLINZA® (daclatasvir) BMS		1 comprimé (60mg de daclatasvir) 1 fois/jour 1 comprimé (30mg de daclatasvir) 1 fois/jour		Au cours ou en dehors des repas. Doit obligatoirement être associé à un anti-VHC direct et/ou à la ribavirine.
-------------------------------	---	---	--	--	--

INHIBITEUR DE LA PROTÉASE NS3/4A

Génotypes 1 et 4	SMV OLYSIO® (simeprévir) JANSSEN		1 gélule (150mg de simeprévir) 1 fois/jour		Au cours d'un repas. Doit obligatoirement être associé à un anti-VHC direct et/ou à la ribavirine.
------------------	--	---	--	---	--

ANALOGUE NUCLÉOSIDIQUE

Tous génotypes	RBV COPEGUS® (ribavirine) ROCHE		2 ou 3 comprimés (200mg de ribavirine) 2 fois/jour 1 comprimé (400mg de ribavirine) 2 fois/jour		Au cours des repas. Doit obligatoirement être associée à un anti-VHC direct et éventuellement à l'interféron pégylé. Les dosages 200 et 400mg peuvent être combinés pour atteindre 800 à 1200mg par jour répartis en 2 prises (400 ou 600mg matin et 400 ou 600mg soir).
Tous génotypes	RBV REBETOL® (ribavirine) MSD		2 ou 3 gélules (200mg de ribavirine) 2 fois/jour		
Tous génotypes	RBV RIBAVIRINE générique 200 mg BIOGARAN / MYLAN / SANDOZ		2 ou 3 comprimés ou gélules (200mg de ribavirine) 2 fois/jour		
Tous génotypes	RBV RIBAVIRINE générique 400 mg BIOGARAN / MYLAN		1 comprimé (400mg de ribavirine) 2 fois/jour		

*Les indications, associations et doses mentionnées se réfèrent aux Recommandations de l'AFEF (mars 2017). Elles peuvent donc être plus restrictives que les RCP des médicaments.

Risques de transmission

Le virus de l'hépatite C se transmet par le sang. Il peut ainsi se transmettre par certains objets du quotidien. Nous vous conseillons d'éviter de partager vos objets (brosses à dents, rasoirs, coupe-ongles et aiguilles), y compris pendant la durée du traitement. En effet, le traitement ne dispense pas de respecter les gestes de prévention classiques. Lors des rapports sexuels, il est aussi préférable d'utiliser des préservatifs, notamment si vous utilisez des accessoires sexuels. Vous devez également veiller à utiliser des gants lors de rapports sexuels pouvant provoquer des saignements. De plus, le VHC peut se transmettre par voie nasale ou par injection, particulièrement en cas d'usage de drogues. Nous vous conseillons ainsi d'utiliser des pailles et des seringues à usage unique et d'éviter les partager.

J'ai oublié de prendre mon comprimé

Les recommandations après un oubli ou vomissement varient considérablement d'un médicament à un autre. Il n'existe pas de règle générale permettant de standardiser les conduites à tenir. Dans ces conditions, nous vous recommandons de vous référer à la notice du médicament ou à nos infocartes si elles sont disponibles. Parlez-en rapidement à votre médecin ou à votre pharmacien : certaines prises peuvent en effet être rattrapées si l'oubli n'est pas trop éloigné de l'heure de prise habituelle.

J'ai vomi après avoir pris mon traitement

Si vous avez vomi juste après avoir pris ou à distance de votre traitement (jusqu'à 4 heures après la prise), référez-vous à la notice d'utilisation ou à l'infocarte correspondante à votre traitement si celle-ci est disponible. Cela peut avoir un impact sur la durée de votre traitement et votre guérison. Nous vous conseillons également d'en parler à votre médecin ou à votre pharmacien, lors du renouvellement de votre ordonnance par exemple.

J'ai un traitement de substitution

Les traitements VHC sont compatibles avec les traitements de substitution et n'impactent en rien le schéma de prise. Cependant, il se peut que votre médecin décide d'augmenter ou de diminuer les doses au besoin.

Je saute mes prises de temps en temps

Une prise ratée entraîne forcément une diminution de la concentration du médicament dans votre organisme. Le risque est alors que le virus de l'hépatite C ne soit plus complètement contrôlé par le traitement : il faut alors changer de traitement. Seule une parfaite observance des prises de médicaments (aucune prise ratée) permet d'éviter le développement de « résistances » (lorsque le traitement n'arrive plus à empêcher le virus de se multiplier).

J'ai du mal à avaler les gros comprimés

La plupart des comprimés anti-VHC, notamment Zepatier®, Sovaldi®, Harvoni®, Viekirax®, ne doivent pas être coupés ou écrasés car cela risque de modifier leur efficacité. Cela peut également donner un goût très amer au médicament. Avant de couper ou d'écraser un comprimé, nous vous invitons donc à vous référer à la notice du traitement ou à votre pharmacien. Concernant les gélules, elles ne doivent pas être ouvertes pour les mêmes raisons.

Je bois régulièrement du jus de pamplemousse

Le pamplemousse contient des substances susceptibles d'augmenter la concentration sanguine de certains anti VHC (donc efficacité conservée, mais d'éventuels effets indésirables). Par précaution, discutez en avec votre médecin et/ou votre pharmacien pour savoir si le jus de pamplemousse interagit avec votre traitement ; si oui, alors nous vous conseillons soit de vous abstenir du jus de pamplemousse durant la durée de votre traitement, soit de limiter sa consommation à un verre par semaine.

J'ai souvent recours à la phytothérapie

Même si elles sont naturelles, les substances actives présentes dans la phytothérapie peuvent interagir avec votre traitement anti-VHC. C'est notamment le cas du millepertuis, contenu dans plusieurs traitements contre l'anxiété ou la dépression en phytothérapie. Il entraîne, en effet, une diminution de l'efficacité de certains anti-VHC (risque de sous-dosage). Nous vous recommandons de parler avec votre médecin et pharmacien si vous souhaitez entamer ou continuer un traitement à base de phytothérapie en parallèle de votre traitement anti-VHC.

Je me méfie des génériques

Le principe actif antiviral est exactement le même dans le générique que dans le médicament de spécialité. En revanche, l'enrobage (forme, couleur, goût, composants d'enrobage appelés excipients) peut effectivement différer. Bien que cela ne changera en rien l'efficacité du traitement, certains excipients (appelés excipients à effet notoire) peuvent par contre entraîner des hypersensibilités. Il se peut que vous ayez besoin de temps pour vous adapter à ce changement. Un entretien avec votre médecin, votre pharmacien ou un soignant vous accompagnant dans la prise de vos traitements peut vous y aider.

Je suis allergique au lactose

Le lactose peut faire partie des composants d'enrobage (excipients) de certains anti-VHC. Cela est toujours précisé dans la notice le cas échéant. Nous vous recommandons donc de vous y référer, notamment quand vous décidez de passer à une forme générique, ou bien de changer de générique, les excipients pouvant en effet varier entre les traitements génériques fabriqués par des laboratoires différents. Nous vous recommandons d'en parler avec votre médecin hospitalier prescripteur.

Je consomme des drogues et/ou de l'alcool :

L'alcool est un facteur d'aggravation car il augmente le risque de cirrhose et de fibrose du foie. Bien que l'alcool n'interagisse pas avec les différents anti-VHC, un arrêt ou une forte réduction de la prise d'alcool **avant** le début du traitement est recommandé. C'est une mesure d'accompagnement nécessaire afin d'arriver à la guérison de l'hépatite C.

Si vous consommez des drogues, il est préférable d'envisager **un arrêt** ou une réduction significative de votre consommation. **Pour vous aider dans cette démarche**, il est préférable d'envisager un encadrement psycho et médico-social. **Cet accompagnement pourra également vous aider à prévenir les rechutes.**

Commandez nos outils pratiques
www.actions-traitements.org

Ligne d'écoute

01 43 67 00 00



Toutes les infos sur vos traitements dans nos infocartes

Disponible en grand format sur notre site internet

Vous prenez d'autres médicaments que les ARV / anti-VHC ? Vérifiez leur compatibilité avec votre traitement grâce à notre Réglette

Médicaments antiviraux VHC

Tableau récapitulatif

Édition septembre 2017

FORMES
ADULTES
DISPONIBLES EN FRANCE



ACTIONS TRAITEMENTS

23 rue Duris - 75020 PARIS
tél : 01 43 67 66 00

at@actions-traitements.org

Annexe 3

Article de presse sur *le chemin de l'élimination de l'hépatite C en France*, rédigé par Stéphane KORSIA-MEFFRE et publié dans l'actualité du Vidal le 26 septembre 2019.

Sur le chemin de l'élimination de l'hépatite C en France

Par Stéphane KORSIA-MEFFRE

Date de publication : 26 Septembre 2019

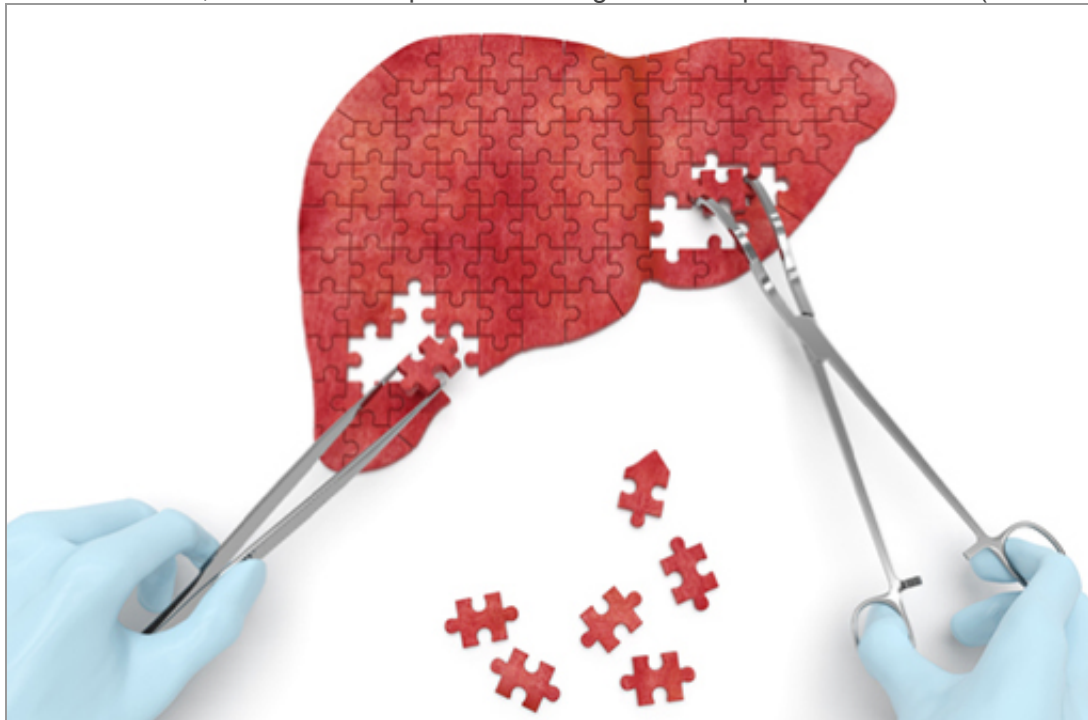
Une [publication récente du BEH](#) fait le point sur les **prescriptions d'antiviraux d'action directe contre l'hépatite C** de 2014 à 2017.

Fin 2017, en France métropolitaine, environ **59 000** personnes avaient reçu un traitement de ce type. Comparé à l'objectif fixé par le Programme national de santé publique « [Priorité Prévention 2018-2022](#) », soit 120 000 personnes traitées fin 2022, la moitié du chemin était donc franchie il y a presque deux ans.

L'élargissement progressif des indications de ces antiviraux, ainsi que leur mise à disposition des médecins de ville, ont contribué à augmenter le nombre de prescriptions en 2017.

Les auteurs proposent également **des pistes pour parvenir à l'élimination de cette infection** en France d'ici 2025, en dépit de l'existence de dizaines de milliers de personnes dans l'ignorance de leur infection par le virus de l'hépatite C (VHC).

Entre 2014 et 2017, environ 53 000 personnes ont guéri de l'hépatite C en France (illustration).



Un traitement plus simple à prescrire et dont l'indication a été étendue à tous les patients

Fin 2013, de nouvelles substances antivirales spécifiquement dirigées contre le virus de l'hépatite C (VHC), les [antiviraux d'action directe](#) (AAD), ont été commercialisées. Depuis cette date, d'autres AAD ont rejoint le marché, en particulier deux AAD dits « pangénotypiques », efficaces quel que soit le génotype du virus ([EPCLUSA](#) et [MAVIRET](#)).

En 2014, des restrictions à la prescription existaient et les AAD étaient réservés aux patients atteints de fibrose hépatique avancée, de lymphome, de cryoglobulinémie symptomatique ou co-infectés par le VIH. Ces restrictions ont progressivement été levées, d'abord pour les usagers de drogue en 2016 puis, depuis août 2017, pour l'ensemble des personnes infectées par le VHC (avec une réduction significative du prix du traitement).

Depuis mai 2019, les deux AAD pangénotypiques [peuvent être prescrits par tout médecin généraliste](#).

Presque 59 000 patients traités en 4 ans

C'est dans ce contexte d'ouverture croissante que des chercheurs de la CNAM (Caisse nationale d'assurance maladie), de la DGS (Direction générale de la santé) et de Santé Publique France ont

étudié les prescriptions d'AAD entre 2014 et 2017. Publiés dans le BEH (Bulletin épidémiologique hebdomadaire), les [résultats de leurs travaux](#) sont prometteurs.

Entre janvier 2014 et décembre 2017, 58 943 personnes ont reçu des AAD en France métropolitaine. La progression du nombre de prescriptions annuelles reflète l'ouverture progressive des conditions de prescription : 11 500 en 2014, 13 904 en 2015, 14 291 en 2016 et 19 248 en 2017 (soit une augmentation de 35 % entre 2016 et 2017, reflétant l'extension des indications et l'arrivée de deux AAD au printemps 2017, dont le premier traitement pangénotypique).

Le coût total de ces prescriptions est d'environ 3,5 milliards d'euros.

Sur l'hypothèse d'un taux de guérison après traitement de 90 % (taux conservateur comparé à celui des études observationnelles), ce sont donc environ 53 000 personnes qui ont guéries de leur hépatite C entre 2014 et 2017.

Une évolution du profil des patients traités

Selon [l'étude du BEH](#), le profil des patients traités par AAD a évolué entre 2014 et 2017.

Au début essentiellement masculin (65 % des patients en 2014), le genre des patients s'est progressivement équilibré (57 % de patients masculins en 2017). Pour expliquer cette évolution, les auteurs de l'étude évoquent le fait que, chez les patientes, la fibrose hépatique est plus tardive (moins d'alcoolodépendance et de syndrome métabolique, et action antifibrosante des estrogènes) et le risque d'hépatocarcinome moins élevé.

Au cours des années étudiées, l'âge moyen des patients traités a diminué, passant de 58 à 55 ans chez les hommes et de 56 à 54 ans chez les femmes.

En terme de répartition géographique, le nombre de prescriptions pour 100 000 habitants était le plus élevé en Île-de-France et en région PACA (désormais, région Sud), suivies par l'Occitanie et la Nouvelle Aquitaine.

Focus sur les usagers de drogue et les personnes co-infectées par le VIH

Dans [leur étude](#), les auteurs se sont concentrés sur deux sous-populations de patients ayant reçu des AAD :

- les personnes pour lesquelles un traitement substitutif des opiacés (TSO) avait été prescrit entre 2008 et 2017 (donc seulement une fraction des usagers de drogue) ;
- les personnes co-infectées par le VIH.

Ces personnes représentaient, respectivement, 8 714 (15 % des traitements) et 7 848 patients (13 %). Les hommes représentaient 81 % des patients TSO et 75 % des patients VIH.

Du fait de l'extension des indications et de l'arrivée de nouveaux AAD, le nombre de patients TSO a fortement augmenté en 2017 (+ 113 % par rapport à 2016 avec 3 063 traitements). À l'inverse, le nombre de patients VIH traités, après une forte progression en 2015 (+ 89 %), a stagné en 2016 (- 4 %) et diminué en 2017 (- 47 %), montrant ainsi que les personnes co-infectées ont été massivement traitées dès 2014-2015.

Des résultats en ligne avec les objectifs de santé publique

Dans le [Programme national de santé publique « Priorité Prévention 2018-2022 »](#), les objectifs pour une élimination de l'hépatite C dès 2025 en France sont de 120 000 personnes traitées fin 2022, l'élimination étant définie par une réduction de l'incidence de 90 % et de la mortalité de 65 %. Les résultats de l'étude du BEH sont en ligne avec ces objectifs, pour peu que les prescriptions continuent au rythme moyen de 12 000 prescriptions par an jusqu'en 2022.

Ces résultats sont à mettre en regard de l'évolution du nombre de personnes ayant appris leur infection par le VHC entre 2013 et 2016 ([enquête LABOHEP](#)). Durant cette période, le nombre annuel de tests positifs pour le VHC a diminué de 7 %, notamment chez les hommes âgés de 20 à 49 ans : - 30 à 40 %. Parallèlement, le nombre de patients en ALD pour une hépatite C chronique a diminué de 12,5 % entre 2013 et 2016.

La question des personnes qui ignorent leur infection par le VHC

Néanmoins, pour relativiser ces bons résultats, reste la question des personnes infectées par le VHC sans le savoir, dont le nombre est difficile à estimer.

Habituellement, les chercheurs évoquaient environ 75 000 personnes dans ce cas (pour un total de 193 000 personnes infectées par le VHC, chiffres datant de 2011), mais [un autre article récent du BEH](#), rapportant les résultats de l'étude BAROTEST 2016, montre la difficulté à estimer ce nombre : cette enquête épidémiologique, menée en 2016, aboutit à un nombre moyen de 26 000 personnes porteuses du VHC sans en avoir connaissance, mais avec un écart-type considérable (entre 14 200 et 30 711 !). Selon cette étude, environ 146 000 personnes étaient infectées par le VHC en 2016 en France métropolitaine.

Des efforts restent à faire, en particulier vers les populations à risque

Les auteurs de [l'étude du BEH](#) insistent sur l'importance, pour parvenir à l'élimination de l'hépatite C, de cibler les populations à risque afin de dépister les infections méconnues.

Pour eux, *"cela n'est réalisable que par le maintien de la mobilisation des acteurs de première ligne, qui devrait se renforcer par la mise en place de dispositifs innovants de parcours Test and treat [consistant à proposer de façon simultanée un dépistage, un bilan pré-thérapeutique et un traitement si nécessaire], en particulier chez les UD*, l'ouverture de la prescription de deux AAD pangénotypiques aux médecins généralistes depuis mai 2019 et le renforcement de l'incitation au dépistage à partir des recommandations à venir de la Haute autorité de santé, et grâce à la mise en œuvre de campagnes régionales"*.

* usagers de drogue

Pour aller plus loin

L'étude du BEH sur les prescriptions d'AAD entre 2014 et 2017

Dessauce C, Semenzato L, et al. « [Les antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C chronique : retour sur quatre ans de prise en charge par l'Assurance maladie \(janvier 2014-décembre 2017\)](#). » Bull Epidemiol Hebd. 2019;(24-25):502-9.

L'étude du BEH sur l'épidémiologie du VHC en France en 2016 (étude BAROTEST)

Saboni L, Brouard C, et al. « [Prévalence des hépatites chroniques C et B, et antécédents de dépistage en population générale en 2016 : contribution à une nouvelle stratégie de dépistage, Baromètre de Santé publique France-BaroTest](#). » Bull Epidemiol Hebd. 2019;(24-25): 469-77.

Les résultats de l'étude LABOHEP sur les tests positifs au VHC

« [Hépatites B et C : dernières données épidémiologiques](#) », Santé Publique France, 2018

Le Programme national de santé publique « Priorité Prévention 2018-2022 » (point 15)

« [Priorité Prévention : Rester en bonne santé toute sa vie](#) », Comité interministériel pour la santé, 2018

Sur VIDAL.fr

[Prise en charge simplifiée de l'hépatite C chronique : EPCLUSA et MAVIRET prescriptibles par tout médecin](#) (23 mai 2019)

[EPCLUSA, SOVALDI, HARVONI : désormais disponibles en ville dans la prise en charge de l'hépatite C chronique](#) (5 avril 2018)

[Dépistage, parcours, traitements... : recommandations de l'AFEF pour une élimination rapide de l'hépatite C](#) (21 mars 2018)

[Hépatite C chronique : MAVIRET, première association d'antiviraux d'action directe disponible en ville](#) (14 mars 2018)

[EPCLUSA \(sofosbuvir, velpatasvir\) : nouvelle association d'AAD pangénotypiques dans l'hépatite C chronique](#) (19 avril 2017)

Pour en savoir plus...

Consultez les monographies VIDAL :

- [EPCLUSA 400 mg/100 mg cp pellic](#)
- [HARVONI 90 mg/400 mg cp pellic](#)

Annexe 4

Article de presse présentant l'expérimentation DEPIST'C PHARMA, publié dans le moniteur des pharmacies le 2 octobre 2019

Hépatite C : des TROD dans des officines en Occitanie



DR

Après l'angine, place dépistage de l'hépatite C ? Depuis lundi 30 septembre, des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont menés sur cette pathologie virale à titre expérimental en pharmacie. Une quinzaine d'officines des départements de l'Aude et des Pyrénées-Orientales sont incluses dans cette opération baptisée Depist'C Pharma.

Menée en lien avec le centre hospitalier de Perpignan, la démarche est gratuite pour son bénéficiaire.

Elle s'inscrit dans le cadre de l'[article 51 de la loi de financement de la Sécurité sociale de 2018](#)

([/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3262/experimentez-innovez-vous-serez-paye.html](#)) et a fait l'objet d'un arrêté paru au Journal officiel du 30 juin. Concrètement, les pharmaciens procèdent au repérage des personnes à dépister, sur la base d'un ou de plusieurs facteurs de risque (antécédents de transfusion, usage de drogues par voie nasale ou parentérale, tatouages, incarcération, etc.) puis réalisent éventuellement un TROD.

Il s'agit d'un test détecteur des anticorps anti-VHC pratiqué sur sang capillaire. Le résultat est donné en 20 minutes et s'il est positif, la personne est mise en contact avec l'équipe mobile hépatites de l'hôpital, qui coordonne ce projet. Elle prend le relais avec une détection de la charge virale et une évaluation de la fibrose hépatique (Fibroscan), avant éventuelle mise sous traitement. L'hôpital se charge de fournir les TROD aux pharmaciens qui ne paient rien et de récupérer les Dasri.

Les pharmaciens sont formés avant de se lancer et sont rémunérés 4 euros si le test est négatif et 14 euros s'il est positif. Il est prévu que dix tests soient menés par semaine dans chaque pharmacie sur une durée de 12 mois.

Matthieu Vandendriessche (<mailto:mvdd@lemoniteurdespharmacies.fr>)

Annexe 5

Article de presse présentant l'avis défavorable au dépistage universel de l'hépatite C par la HAS, publié par le quotidien du médecin.fr le 29 novembre 2019

La HAS défavorable au dépistage universel de l'hépatite C

PAR DAMIEN COULOMB - PUBLIÉ LE 29/11/2019

1 RÉACTIONS COMMENTER

La Haute Autorité de Santé (HAS) ne recommande pas le dépistage universel de l'hépatite C.

Selon une évaluation médico-économique menée par cette autorité publique, un dépistage universel ne serait pas efficient dans le contexte français. « *Il faudrait plutôt renforcer le dépistage dans les populations les plus à risque de contamination et de transmission* », estime la HAS qui mènera des travaux pour définir les modalités d'un tel dépistage renforcé.

Depuis la mise à disposition des antiviraux à action directe (AAD), et la primoprescription par les [médecins non spécialistes](#), la question se pose de savoir comment dépister et donc traiter les 133 000 personnes encore infectées par le virus de l'hépatite C en France.

Dans 19 % des cas, le patient serait porteur sans le savoir. Les populations actuellement ciblées par le dépistage sont les usagers de drogues intraveineuses, les partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite C chronique, la population carcérale et les patients séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou porteurs du virus de l'hépatite B.

D'après les données épidémiologiques récentes présentées par la HAS, la proportion de personnes touchées par l'hépatite C chronique en France est passée de 0,42 % de la population française en 2011 à 0,30 % en 2016. « *De plus, aucune étude internationale ne démontre l'efficacité d'une stratégie de dépistage étendue à la population générale, affirme la HAS. Et aucune recommandation étrangère ne promeut le dépistage universel.* »

31 100 euros par année de vie en bonne santé

L'étude médico-économique de la HAS conclut *a priori* à un coût supplémentaire de 31 100 euros par année de vie en bonne santé gagnée avec le dépistage universel par rapport à un dépistage des individus avec facteurs de risque. Les auteurs précisent toutefois l'existence de très fortes incertitudes relatives à la valorisation du gain en qualité de vie, aux coûts de la prise en charge et à la prévalence de l'infection non diagnostiquée.

L'étude repose en outre sur des hypothèses très fortes de participation au dépistage de la population ciblée, de mise sous traitement immédiate après le diagnostic et de coût nul d'accès au test de dépistage. « *Le coût par QALY, associé au dépistage universel par rapport au dépistage sur facteurs de risque, est probablement sous-estimé dans l'étude* », peut-on lire dans [le rapport](#).

Pour preuve de l'inefficacité supposée du dépistage universel, la HAS cite l'exemple du VIH. Dans ce domaine, le dépistage universel « *n'a pas eu les effets escomptés en raison des difficultés importantes de mise en œuvre* ».

1 RÉACTIONS COMMENTER

HAS Dépistage Hépatite



Crédit photo : PHANIE

Annexe 6

Communiqué de presse du Ministère des Solidarités et de la Santé du 20 mai 2019 présentant la mise en application du parcours simplifié pour l'accès aux traitements contre l'hépatite C chronique



Communiqué de Presse

Paris, le 20 mai 2019

Simplification de l'accès au traitement contre l'hépatite C chronique

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.

Jusqu'à présent réservés à certains spécialistes, il sera possible à compter de ce jour, 20 mai 2019, à tout médecin de prescrire deux traitements antiviraux à action directe (AAD).

Le parcours de soins se trouve ainsi simplifié pour les patients atteints de formes non compliquées de l'hépatite C et sans facteur de comorbidités, ce qui participe à la réduction des risques de transmission et/ou de développement de complications potentiellement mortelles.

L'élimination du virus de l'hépatite C en France à l'horizon 2025 est une des mesures phares du Plan priorité prévention 2018-2022. Le renforcement de l'accessibilité aux traitements de l'hépatite C s'articule avec l'intensification des actions de prévention et de dépistages.

La France, engagée depuis de nombreuses années dans la lutte contre l'hépatite C, s'est fixé comme objectif l'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2025, poursuivant ainsi les objectifs définis en 2014 par l'OMS pour éliminer cette maladie.

Les progrès thérapeutiques de ces dernières années, grâce à la mise à disposition de médicaments très efficaces permettant des traitements bien tolérés sur de courtes durées, participent à cette importante avancée qui renforce l'offre de soins existante.

Pour accompagner ce progrès, la Haute Autorité de Santé propose une fiche mémo à l'attention des médecins pour les guider dans cette nouvelle mission.

[Fiche mémo Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte](#)

Contact presse

sec.presse.solidarites-sante@sante.gouv.fr

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

RESUME EN FRANÇAIS

Le virus de l'hépatite C a fait l'objet d'une recherche intensive depuis sa découverte en 1989. Cette mobilisation a permis l'émergence de médicaments en rupture avec les traitements antérieurs.

Aujourd'hui, l'éradication de l'hépatite C est rendue possible en France à l'horizon 2025. L'objet de cette thèse est de mettre en avant la singularité de cette pathologie sous divers aspects, en particulier sa capacité à infecter des catégories de populations très larges, de la femme enceinte transfusée à l'utilisateur de drogues injectables. Il s'agit également de mettre en perspective l'objectif d'éradication à l'horizon 2025 avec des problématiques qui pourraient l'entraver : dépistage des populations cibles, accès aux soins, prévention des infections et réinfections. Enfin, l'idée est de s'interroger sur le rôle du pharmacien et de la place importante qu'il occupe au sein de la prise en charge médicale de ces patients. Le parti pris de cette thèse est de le placer comme un « pharmacien clinicien » apte à s'impliquer au sein de problèmes de santé publique. Il est un des rares acteurs de santé à pouvoir toucher une population large, sortie des réseaux d'accompagnement. Est-ce que cette position privilégiée ne lui permettrait pas de prétendre à jouer un rôle dans le dépistage, le suivi thérapeutique, et la prévention de l'hépatite C ? Une réflexion est faite en ce sens au sein de cette thèse.

DISCIPLINE

Sciences pharmaceutiques

MOTS-CLEFS :

Hépatite C – éradication – Santé publique – Dépistage – Prise en charge thérapeutique – Missions du pharmacien d'officine – Antiviraux à action directe – innovation

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

UFR des Sciences pharmaceutiques,
université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat
CS 61292 33076 BORDEAUX cedex

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS

ERADICATION OF THE HEPATITIS C VIRUS BY 2025 IN FRANCE: ROLE OF THE PHARMACIST

Hepatitis C virus has been the subject of intensive research since its discovery in 1989. This mobilization has led to the emergence of drugs breaking with previous treatments.

Today, eradication of hepatitis C is made possible in France by 2025. The purpose of this thesis is to highlight the singularity of this pathology in various aspects, in particular its ability to infect very broad population categories, from pregnant women transfused to injecting drug users. It is also a question of putting into perspective the objective of eradication by 2025 with problems which could hinder it: screening of target populations, access to care, prevention of infections and re-infections. Finally, the idea is to question the role of the pharmacist and the important place occupied in the medical care for these patients. The bias of this thesis is to place as a “clinical pharmacist” able to get involved in public health problems. It is one of the rare players in health to be able to reach a large population, out of health care system. Does this privileged position not allow it to pretend to play a role in screening, therapeutic monitoring and prevention of hepatitis C? A reflection is made in this sense within this thesis.